FASS

Viread

Gilead

Filmdragerad tablett 163 mg
(Vita, runda, filmdragerade tabletter, 10,7 mm i diameter präglade på ena sidan med ”GSI” och på andra sidan med ”200”)

Virushämmande medel för systemiskt bruk; omvända transkriptashämmare av nukleosid- och nukleotidtyp

Aktiv substans:
Tenofovirdisoproxil

ATC-kod:
J05AF07

Läkemedel från Gilead omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 02/2024.

Indikationer

Hiv-1-infektion
Viread 163 mg filmdragerade tabletter är i kombination med andra antiretrovirala läkemedel avsedda för behandling av hiv-1-infekterade pediatriska patienter, med NRTI-resistens eller toxiciteter som utesluter behandling med första linjens substanser, i åldern 6 till < 12 år som väger från 22 kg till mindre än 28 kg.

Valet av Viread för behandling av antiretroviralt behandlade patienter med hiv-1-infektion bör baseras på individuell virusresistenstestning och/eller patientens tidigare behandling.

Hepatit B-infektion
Viread 163 mg filmdragerade tabletter är avsedda för behandling av kronisk hepatit B hos pediatriska patienter i åldern 6 till < 12 år som väger från 22 kg till mindre än 28 kg med:

- kompenserad leversjukdom och tecken på immunaktiv sjukdom, dvs. aktiv virusreplikation och varaktigt förhöjd nivå av ALAT i serum, eller histologiska tecken på måttlig till uttalad inflammation

och/eller fibros. Inför beslut om att påbörja behandling av pediatriska patienter, se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet, Biverkningar och Farmakodynamik.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Dosering

Terapi bör initieras av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion och/eller behandling av kronisk hepatit B.

Dosering
Hiv-1 och kronisk hepatit B
Rekommenderad dos för behandling av hiv-1-infektion och kronisk hepatit B hos pediatriska patienter i åldern 6 till < 12 år som väger 22 kg till < 28 kg och som kan svälja filmdragerade tabletter är en 163 mg tablett, en gång dagligen som tas oralt i samband med föda.
Läs produktresuméerna för Viread 123 mg och 204 mg filmdragerade tabletter för behandling av hiv-1-infektion och kronisk hepatit B hos pediatriska patienter i åldern 6 till < 12 år som väger 17 kg till < 22 kg respektive 28 kg till < 35 kg.

Viread finns även tillgängligt som 33 mg/g granulat för behandling av hiv-1-infektion och kronisk hepatit B hos pediatriska patienter i åldern 2 till < 12 år som väger < 17 kg eller som inte kan svälja filmdragerade tabletter. Läs produktresumén för Viread 33 mg/g granulat.

Beslutet att behandla pediatriska patienter ska baseras på noggrant övervägande av varje enskild patients behov och grundat på gällande riktlinjer för behandling av barn samt värdet av histologiska uppgifter vid baseline. Nyttan med långvarig virussuppression vid fortsatt behandling måste vägas mot risken med en förlängd behandling, såsom utveckling av resistenta hepatit B-virus och osäkerheten vad gäller långsiktiga toxiska verkningar på skelett och njurar (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Serum-ALAT ska vara varaktigt förhöjt i minst 6 månader före behandling av pediatriska patienter med kompenserad leversjukdom på grund av HBeAg-positiv kronisk hepatit B, och i minst 12 månader hos patienter med HBeAg-negativ sjukdom.

Behandlingsduration för pediatriska patienter med kronisk hepatit B
Optimal behandlingsduration är okänd. Utsättande av behandling kan övervägas enligt följande:

- Hos HBeAG-positiva patienter utan cirros ska behandling ges i minst 12 månader efter bekräftad HBe-serokonversion (HBeAG-förlust och HBV-DNA-förlust med anti-HBe-detektion vid två på varandra följande serumprover med minst 3-6 månaders mellanrum), eller tills HBs-serokonversion eller till dess att effekten går förlorad (se avsnitt Varningar och försiktighet). Serum-ALAT och HBV-DNA -nivåer ska kontrolleras regelbundet efter utsättande av behandling för att upptäcka eventuellt sent virologiskt recidiv.
- Hos HBeAg-negativa patienter utan cirros ska behandling ges minst till dess HBs-serokonversion eller tills att effektförlust påvisas. Behandlingsutsättning kan också övervägas när stabil virussuppression uppnåtts (dvs. efter minst 3 år) förutsatt att serum-ALAT och HBV-DNA-nivåer kontrolleras regelbundet efter utsättande av behandling för att upptäcka eventuellt sent virologiskt recidiv. Vid förlängd behandling i mer än 2 år rekommenderas regelbundna bedömningar för att bekräfta att den valda behandlingen fortfarande är lämplig för patienten.

Missad dos

Om en patient missar en dos av Viread inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, ska patienten ta Viread tillsammans med föda så snart som möjligt och fortsätta enligt det normala doseringsschemat. Om en patient missar en dos av Viread med mer än 12 timmar och det snart är dags att ta nästa dos, ska patienten inte ta den missade dosen utan bara fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Om patienten kräks inom 1 timme efter att ha tagit Viread, ska en ny tablett tas. Om patienten kräks efter mer än 1 timme efter att ha tagit Viread behöver han/hon inte ta ännu en dos.

Särskilda populationer
Nedsatt njurfunktion
Användning av tenofovirdisoproxil rekommenderas inte för pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Om behandlingen med Viread 163 mg filmdragerade tabletter sätts ut hos patienter med samtidig infektion med hiv och hepatit B-virus (HBV), ska dessa patienter övervakas noggrant avseende exacerbation av hepatit (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för tenofovirdisoproxil för hiv-1-infekterade barn eller barn med kronisk hepatit B under 2 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
Viread 163 mg filmdragerade tabletter ska tas en gång dagligen oralt i samband med föda.

Varningar och försiktighet

Allmänt
Test av hiv-antikroppar ska erbjudas alla HBV-infekterade patienter innan behandling med tenofovirdisoproxil inleds (se nedan *Samtidig infektion med hiv-1 och hepatit B).*

Hepatit B
Patienterna måste underrättas om att tenofovirdisoproxil inte har visats förhindra risken för överföring av HBV till andra genom sexuell kontakt eller blodkontamination. Lämpliga försiktighetsåtgärder måste fortfarande vidtas.

Samtidig administrering av andra läkemedel

- Viread ska inte administreras samtidigt med andra läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.
- Viread ska inte administreras samtidigt med adefovirdipivoxil.
- Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt Interaktioner).

Trippelbehandling med nukleosider/nukleotider

Man har rapporterat en hög frekvens av virologisk terapisvikt och av resistensutveckling, i ett tidigt stadium hos hiv-patienter, när tenofovirdisoproxil kombinerats med lamivudin och abakavir eller med lamivudin och didanosin, givet en gång dagligen.

Effekter på njurarna och skelettet hos en vuxen population

Effekter på njurarna

Tenofovir elimineras främst via njurarna. Njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt kreatinin, hypofosfatemi och proximal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) har rapporterats vid användning av tenofovirdisoproxil i klinisk praxis (se avsnitt Biverkningar).

Nedsatt njurfunktion

Tenofovirs renala säkerhet har endast studerats i mycket begränsad utsträckning hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min).

Effekter på skelettet

Skelettabnormiteter som osteomalaci, som kan manifestera sig som ihållande eller förvärrad skelettsmärta, och som vid sällsynta tillfällen kan bidra till frakturer, kan associeras med tenofovirdisoproxil-inducerad proximal renal tubulopati (se avsnitt Biverkningar).

En minskning av skelettets bentäthet (BMD) har observerats med tenofovirdisoproxil hos patienter med hiv- eller hepatit B-infektion, i randomiserade, kontrollerade, kliniska prövningar som pågått i upp till 144 veckor (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik). Denna minskade bentäthet förbättrades i allmänhet efter avslutad behandling.

I andra studier (prospektiva studier och tvärstudier) förekom de mest uttalade minskningarna av BMD hos patienter som behandlats med tenofovirdisoproxil som en del av en regim som innehöll en boostad proteashämmare. Sammantaget med tanke på de skelettabnormiteter som associerades med tenofovirdisoproxil och begränsningarna med långtidsdata på effekten av tenofovirdisoproxil på skeletthälsa och frakturrisk, ska alternativa behandlingsregimer övervägas för patienter med osteoporos eller med frakturer i anamnesen.

Om skelettabnormitet misstänks eller påvisas bör lämplig specialist konsulteras.

Effekter på njurarna och skelettet hos den pediatriska populationen

Det råder osäkerhet kring de långsiktiga effekterna på skelettet och njurtoxicitet. Dessutom är det inte säkert att njurtoxiciteten är reversibel. Därför rekommenderas ett tvärvetenskapligt tillvägagångssätt för att i det enskilda fallet väga fördelen mot risken med behandlingen, fatta beslut om kontroller under behandlingen (inklusive beslut om utsättande) och överväga behovet av komplettering.

Effekter på njurarna

Renala biverkningar överensstämmande med proximal renal tubulopati har rapporterats hos hiv -1-infekterade pediatriska patienter i åldern 2 till < 12 år i den kliniska studien GS-US-104-0352 (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik).

Kontroll av njurarna

Det rekommenderas att njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) bedöms för alla patienter innan behandling med tenofovirdisoproxil sätts in och att den kontrolleras efter två till fyra veckors behandling, efter tre månaders behandling och därefter var tredje till var sjätte månad hos patienter utan renala riskfaktorer. Hos patienter som löper risk att utveckla nedsatt njurfunktion, krävs tätare kontroll av njurfunktionen.

Hantering av njurarna
Om serumfosfatvärdet bekräftas vara < 3,0 mg/dl (0, 96 mmol/l) hos pediatriska patienter som får tenofovirdisoproxil bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt Biverkningar, proximal tubulopati). Om njurabnormitet misstänks eller påvisas bör en nefrolog konsulteras för att ta ställning till om behandlingen med tenofovirdisoproxil ska avbrytas. Man bör också överväga att avbryta behandlingen med tenofovirdisoproxil vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats

Samtidig administrering och risk för njurtoxicitet
Användning av tenofovirdisoproxil bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel (t.ex. aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir eller interleukin-2). Om samtidig behandling med tenofovirdisoproxil och nefrotoxiska medel inte kan undvikas, bör njurfunktionen övervakas varje vecka.

Fall av akut njursvikt efter insättande av hög dos eller flera icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) har rapporterats hos patienter som behandlas med tenofovirdisoproxil och som har riskfaktorer för renal dysfunktion. Om tenofovirdisoproxil administreras samtidigt med ett NSAID bör njurfunktionen övervakas på ett adekvat sätt.

En högre risk för nedsatt njurfunktion har rapporterats hos patienter som får tenofovirdisoproxil i kombination med en ritonavir eller kobicistatboostrad proteashämmare. Noggrann övervakning av njurfunktionen krävs hos dessa patienter (se avsnitt Interaktioner). Hos patienter med renala riskfaktorer bör samtidig administrering av tenofovirdisoproxil med en boostrad proteashämmare utvärderas omsorgsfullt.

Tenofovirdisoproxil har inte utvärderats kliniskt hos patienter som får läkemedel som utsöndras via samma renala väg, som inbegriper transportproteinerna *human organic anion transporter* (hOAT) 1 och 3 eller MRP 4 (t.ex. cidofovir, ett känt nefrotoxiskt läkemedel). Dessa renala transportproteiner kan vara ansvariga för tubulär sekretion och till en del för renal eliminering av tenofovir och cidofovir. Följaktligen är det möjligt att farmakokinetiken av dessa läkemedel, som utsöndras via samma renala väg som inbegriper transportproteinerna hOAT 1 och 3 eller MRP 4, kan förändras om de ges samtidigt. Såvida det inte är helt nödvändigt rekommenderas inte samtidig användning av dessa läkemedel, som utsöndras via samma renala väg, men om sådan användning ej kan undvikas bör njurfunktionen övervakas varje vecka (se avsnitt Interaktioner).

Nedsatt njurfunktion
Användning av tenofovirdisoproxil rekommenderas inte för pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Dosering). Behandling med tenofovirdisoproxil ska inte sättas in hos pediatriska patienter med njurfunktionsnedsättning och ska sättas ut hos pediatriska patienter som utvecklar njurfunktionsnedsättning under behandling med tenofovirdisoproxil.

Effekter på skelettet
Viread kan orsaka en minskning av BMD. Det är ovisst vilka effekter tenofovirdisoproxilassocierade förändringar av BMD har på den långsiktiga skeletthälsan och den framtida risken för frakturer (se avsnitt Farmakodynamik).

Om skelettabnormitet påvisas eller misstänks hos pediatriska patienter bör en endokrinolog och/eller nefrolog konsulteras.

Leversjukdom
Tenofovir och tenofovirdisoproxil metaboliseras inte av leverenzymer. En farmakokinetisk studie har gjorts på icke-hiv-infekterade vuxna patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion. Ingen signifikant farmakokinetisk förändring har observerats hos dessa patienter (se avsnitt Farmakokinetik).

Exacerbationer av hepatit
Uppblossning vid behandling: Spontana exacerbationer vid kronisk hepatit B är relativt vanliga och karaktäriseras av övergående förhöjningar av serum-ALAT. Efter påbörjad antiviral behandling kan serum-ALAT stiga hos vissa patienter (se avsnitt Biverkningar). Hos patienter med kompenserad leversjukdom åtföljs vanligen inte en sådan serum-ALAT-förhöjning av en förhöjd serumbilirubinkoncentration eller leverdekompensation. Patienter med cirros kan löpa större risk för leverdekompensation efter en hepatitexacerbation och ska därför övervakas noggrant under behandling.

Uppblossning efter utsättande av behandling: Akut exacerbation av hepatit har även rapporterats hos patienter efter avslutad hepatit B-behandling. Exacerbationer efter behandling är vanligen associerade med stigande HBV-DNA och majoriteten förefaller vara självbegränsande. Allvarliga exacerbationer, inklusive dödsfall, har dock rapporterats. Leverfunktionen ska övervakas med upprepade kliniska och laboratoriemässiga kontroller under minst 6 månader efter avslutad hepatit B-behandling. Vid behov kan det vara motiverat att återuppta hepatit B-behandlingen. Hos patienter med framskriden leversjukdom eller cirros rekommenderas inte utsättning av behandling eftersom hepatitexacerbation efter behandling kan leda till leverdekompensation.

Leverexacerbationer är särskilt allvarliga och leder ibland till döden hos patienter med dekompenserad leversjukdom.

Samtidig infektion med hepatit C eller D: Det finns inga data om tenofovirs effekt hos patienter med samtidig hepatit C- eller D-infektion.

Samtidig infektion med hiv-1 och hepatit B: På grund av risken för utveckling av hivresistens, ska tenofovirdisoproxil endast användas som komponent i en lämplig antiretroviral kombinationsregim till patienter med samtidig hiv/HBV-infektion. Hos patienter med leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, finns en ökad frekvens av störningar i leverfunktionen under antiretroviral kombinationsterapi (CART) och dessa patienter bör övervakas på sedvanligt sätt. Vid tecken på förvärrad leversjukdom hos dessa patienter måste uppehåll eller utsättande av behandlingen övervägas. Det ska emellertid noteras att ALAT-förhöjningar kan ingå som en del av clearance av HBV under behandling med tenofovir, se ovan *Exacerbationer av hepatit.*

Användning av vissa antivirala medel mot hepatit C
Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir har visats höja plasmakoncentrationerna av tenofovir, särskilt när de använts tillsammans med en hiv-behandling som innehåller tenofovirdisoproxil och en farmakokinetisk förstärkare (ritonavir eller kobicistat). Säkerheten med tenofovirdisoproxil i samband med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och en farmakokinetisk förstärkare har inte fastställts. Möjliga risker och fördelar med samtidig administrering av ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och tenofovirdisoproxil givna tillsammans med en boostrad hiv-proteashämmare (t.ex. atazanavir eller darunavir) bör tas under övervägande, särskilt hos patienter med en ökad risk för renal dysfunktion. Patienter som får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir samtidigt med tenofovirdisoproxil och en boostrad hiv-proteashämmare ska övervakas med avseende på biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil.

Vikt och metabola parametrar
Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbningar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering in utero
Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnatalt, dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkning ar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom
Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit , generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symptom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreaktivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Osteonekros
Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporteras, främst hos patienter med framskriden hiv sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Hjälpämnen

Viread 163 mg filmdragerade tabletter innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Baserat på resultaten av *in vitro*-experiment och den kända elimineringsvägen för tenofovir, är potentialen låg för CYP450-förmedlade interaktioner mellan tenofovir och andra läkemedel.

Samtidig användning rekommenderas inte
Viread ska inte administreras samtidigt med andra läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.

Viread ska inte administreras samtidigt med adefovirdipivoxil.

Didanosin
Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet och tabell 1).

Läkemedel som elimineras via njurarna
Eftersom tenofovir elimineras främst via njurarna kan samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och läkemedel som sätter ned njurfunktionen eller konkurrerar om aktiv tubulär sekretion via transportprotein erna hOAT 1, hOAT 3 eller MRP 4 (t.ex. cidofovir) höja serumkoncentrationerna av tenofovir och/eller de samtidigt administrerade läkemedlen.

Användning av tenofovirdisoproxil bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel. Några exempel inkluderar men är inte begränsade till aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir och interleukin-2 (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Med tanke på att takrolimus kan påverka njurfunktionen, rekommenderas noggrann övervakning när det administreras samtidigt med tenofovirdisoproxil.

Övriga interaktioner
Interaktioner mellan tenofovirdisoproxil och andra läkemedel visas i tabell 1 nedan (ökning visas som "↑", minskning som "↓", oförändrat som "↔", två gånger dagligen som "b.i.d." och en gång dagligen som "q.d.").

Tabell 1: Interaktioner mellan tenofovirdisoproxil och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, Cmax, Cmin	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Antiretrovirala läkemedel		
Proteashämmare		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir:	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i
	AUC: ↓ 25 %	
	Cmax: ↓ 28 %)	
	Cmin: ↓ 26 %	
	Tenofovir:	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, Cmax, Cmin	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
	AUC: ↑ 37 %	njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt Varningar och försiktighet).
	Cmax: ↑ 34 %	
	Cmin: ↑ 29 %	
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ingen signifikant effekt på farmakokinetiska parametrar för lopinavir/ritonavir.	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt Varningar och försiktighet).
	Tenofovir:	
	AUC: ↑ 32 %	
	Cmax: ↔	
	Cmin: ↑ 51 %	
Darunavir/Ritonavir	Darunavir:	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt Varningar och försiktighet).
(300/100 b.i.d.)	Ingen signifikant effekt på farmakokinetiska parametrar för darunavir/ritonavir. Tenofovir:	
	AUC: ↑ 22 %	
	Cmin: ↑ 37 %	
NRTI		
Didanosin	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40-60 %.	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet). Ökad systemisk exponering för didanosin kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar. Sällsynta fall av pankreatit och laktacidos, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin med en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av CD4-celltalet, möjligen beroende på en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin givet samtidigt med tenofovirdisoproxilbehandling har associerats med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapisvikt för flera testade

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, Cmax, Cmin	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
		kombinationer av hiv-1-infektionsbehandling.
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ Cmax: ↔	Tenofovirdipivoxil ska inte administreras samtidigt med adefovirdipivoxil (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Virushämmande medel mot hepatit C-virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)[1]	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och atazanavir/ritonavirkan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, Cmax, Cmin	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)[1]	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 % GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig ad ministrering av tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och darunavir/ritonavirkan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en fa rmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdis oproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 % Sofosbuvir: AUC: ↔	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, Cmax, Cmin	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
	C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %	noggrant (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, Cmax, Cmin	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
	Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2] AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig ad ministrering av tenofovirdisoproxil,

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, Cmax, Cmin	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
(300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 % Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %	sofosbuvir/velpatasvir och atazanavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓28 % C_{max}: ↓ 38 % GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig ad ministrering av tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, Cmax, Cmin	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
	C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %	ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 % GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 % Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig ad ministrering av tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och lopinavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, Cmax, Cmin	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
	Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, Cmax, Cmin	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
	C_{min}: ↑ 70 %	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 % Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %	Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir och efavirenz förväntas minska plasmakoncentrationen av velpatasvir. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir och behandlingar som innehåller efavirenz rekommenderas inte.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, Cmax, Cmin	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
	C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.)[3] + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: N/A GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}:↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig ad ministrering av tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkning ar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir och en farmakokinetis k förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, Cmax, Cmin	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
	Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % C_{min}: ↔	Ingen dosjustering krävs.

[1] Data genererade från samtidig dosering med ledipasvir/sofosbuvir. Administrering med 12 timmars mellanrum gav liknande resultat.

[2] Den dominerande cirkulerande metaboliten av sofosbuvir.

[3] Studien utfördes med ytterligare voxilaprevir 100 mg för att uppnå de exponeringar för voxilaprevir som förväntas hos HCV-infekterade patienter.

Studier utförda med andra läkemedel

Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (boostrat ritonavir) metadon, ribavirin, rifampicin, takrolimus eller det hormonella antikonceptionsmedlet norgestimat/etinylöstradiol ledde inte till några signifikanta farmakokinetiska interaktioner.

Tenofovirdisoproxil måste tas tillsammans med föda, eftersom föda ökar biotillgängligheten av tenofovir (se avsnitt Farmakokinetik).

Graviditet

Graviditet
En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller foster/neonatal toxicitet associerad med tenofovirdisoproxil. Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Användning av tenofovirdisoproxil kan övervägas under graviditet om det är nödvändigt.

I litteraturen har exponering för tenofovirdisoproxil under den tredje trimestern av graviditeten visats minska risken för överföring av HBV från moder till spädbarn om tenofovirdisoproxil ges till mödrar i tillägg till immunglobulin mot hepatit B och hepatit B-vaccin hos spädbarn.

I tre kontrollerade kliniska studier administrerades tenofovirdisoproxil (245 mg) en gång dagligen från 28 till 32 graviditetsveckan fram till 1 till 2 månader post partum hos totalt 327 gravida kvinnor med kronisk HBV-infektion. Kvinnorna och deras spädbarn följdes under upp till 12 månader efter förlossningen. Dessa data har inte lett till några säkerhetssignaler.

Amning

Om det nyfödda barnet behandlas på tillbörligt sätt för förebyggande av hepatit B vid födseln, kan en moder med hepatit B generellt amma sitt barn.

Mycket låga nivåer av tenofovir utsöndras i bröstmjölk och nyfödda/spädbarns exponering via bröstmjölken anses vara försumbar. Även om långtidsdata är begränsade har inga biverkningar rapporterats hos ammande spädbarn, och HBV-infekterade mödrar som använder tenofovirdisoproxil kan amma.

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att mödrar som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Det finns begränsade kliniska data om effekten av tenofovirdisoproxil på fertilitet hos människor. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av tenofovirdisoproxil på fertiliteten.

Trafik

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienterna bör dock informeras om att yrsel har rapporterats under behandling med tenofovirdisoproxil.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil
Hiv-1 och hepatit B: Hos patienter som behandlas med tenofovirdisoproxil har sällsynta fall av nedsatt njurfunktion, njursvikt och mindre vanliga fall av proximal renal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom)

som ibland leder till skelettabnormiteter (som i sällsynta fall bidrar till frakturer) rapporterats. Övervakning av njurfunktionen rekommenderas för patienter som får Viread (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Hiv-1: Cirka en tredjedel av patienterna kan förväntas få biverkningar efter behandling med tenofovirdisoproxil i kombination med andra antiretrovirala medel. Reaktionerna är normalt lätta till måttliga gastrointestinala biverkningar. Cirka 1 % av de tenofovirdisoproxilbehandlade vuxna patienterna avbröt behandlingen på grund av gastrointestinala biverkningar.

Hepatit B: Cirka en fjärdedel av patienterna kan förväntas få biverkningar efter behandling med tenofovirdisoproxil, varav de flesta är milda. I kliniska studier av HBV-infekterade patienter var illamående (5,4%) den vanligaste biverkningen av tenofovirdisoproxil.

Akut exacerbation av hepatit har rapporterats hos patienter under behandling liksom hos patienter efter utsättning av hepatit B-behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform
Bedömningen av biverkningar av tenofovirdisoproxil baseras på säkerhetsdata från kliniska studier och erfarenhet efter introduktion på marknaden. Alla biverkningar visas i tabell 2.

Kliniska studier av hiv-1: Bedömningen av biverkningarna från kliniska hiv-1-studiedata baseras på erfarenhet från två studier med 653 tidigare behandlade vuxna patienter som behandlades med tenofovirdisoproxil (n=443) eller placebo (n=210) i kombination med andra antiretrovirala läkemedel i 24 veckor samt även från en dubbelblind, jämförande, kontrollerad studie där 600 tidigare obehandlade vuxna patienter behandlades med tenofovirdisoproxil 245 mg (n=299) eller stavudin (n=301) i kombination med lamivudin och efavirenz i 144 veckor.

Kliniska studier av hepatit B: Bedömningen av biverkningarna från kliniska HBV-studiedata baseras i första hand på erfarenheter från två dubbelblinda, jämförande, kontrollerade studier i vilka 641 vuxna patienter med kronisk hepatit B och kompenserad leversjukdom fick behandling med tenofovirdisoproxil 245 mg dagligen (n = 426) eller adefovirdipivoxil 10 mg dagligen (n = 215) i 48 veckor. De biverkningar som observerades vid fortsatt behandling i 384 veckor överensstämde med säkerhetsprofilen för tenofovirdisoproxil. Efter en initial minskning med ungefär -4,9 ml/min (vid användning av Cockcroft Gault-ekvationen) eller -3,9 ml/min/1,73 m^2 (vid användning av ekvationen för kostmodifiering vid kronisk njursvikt [modification of diet in renal disease, MDRD]) efter de första 4 behandlingsveckorna var den årliga minskningen av njurfunktionen efter baseline, som rapporterades hos patienter behandlade med tenofovirdisoproxil, -1,41 ml/min per år (vid användning av Cockcroft Gault-ekvationen) och- 0,74 ml/min/1,73 m^2 per år (vid användning av MDRD-ekvationen).

Patienter med dekompenserad leversjukdom: Säkerhetsprofilen för tenofovirdisoproxil hos patienter med dekompenserad leversjukdom utvärderades i en dubbelblind, aktivt kontrollerad studie (GS-US-174-0108) i vilken vuxna patienter fick behandling med tenofovirdisoproxil (n = 45) eller emtricitabin plus tenofovirdisoproxil (n = 45) eller entecavir (n = 22) i 48 veckor.

I den arm som fick tenofovirdisoproxil avbröt 7 % av patienterna behandlingen på grund av en biverkning; 9 % av patienterna fick en bekräftad höjning av serumkreatinin på ≥ 0,5 mg/dl eller bekräftat serumfosfat < 2 mg/dl till och med vecka 48; det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de kombinerade tenofovirarmarna och entecavirarmen. Efter 168 veckor drabbades 16 % (7/45) i gruppen som fick tenofovirdisoproxil, 4 % (2/45) i gruppen som fick emtricitabin plus tenofovirdisoproxil och 14 % (3/22) i gruppen som fick entecavir, av tolerabilitetssvikt. Tretton procent (6/45) i gruppen som fick tenofovirdisoproxil, 13 % (6/45) i gruppen som fick emtricitabin plus tenofovirdisoproxil och 9 % (2/22) i

gruppen som fick entecavir hade en bekräftad höjning av serumkreatinin på ≥ 0,5 mg/dl eller bekräftat serumfosfat < 2 mg/dl.

I denna population med dekompenserad leversjukdom var dödsfallsfrekvensen vid vecka 168 13 % (6/45) i gruppen som fick tenofovirdisoproxil, 11 % (5/45) i gruppen som fick emtricitabin plus tenofovirdisoproxil och 14 % (3/22) i gruppen som fick entecavir. Frekvensen hepatocellulärt karcinom var 18 % (8/45) i gruppen som fick tenofovirdisoproxil, 7 % (3/45) i gruppen som fick emtricitabin plus tenofovirdisoproxil och 9 % (2/22) i gruppen som fick entecavir.

Försökspersoner med hög CPT-poäng vid baseline löpte större risk att utveckla allvarliga biverkningar (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Patienter med lamivudinresistent kronisk hepatit B: Inga nya biverkningar av tenofovirdisoproxil identifierades i en randomiserad, dubbelblind studie (GS-US-174-0121) i vilken 280 lamivudinresistenta patienter fick behandling med tenofovirdisoproxil (n = 141) eller emtricitabin/tenofovirdisoproxil (n = 139) i 240 veckor.

Biverkningar med misstänkt (åtminstone möjligt) samband med behandlingen redovisas för varje organsystem samt med frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100) eller sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000).

Tabell 2: Sammanfattning i tabellform av biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil baserad på kliniska studier och erfarenhet efter introduktion på marknaden

Frekvens	Tenofovirdisoproxil
Metabolism och nutrition:	
Mycket vanliga:	hypofosfatemi[1]
Mindre vanliga:	hypokalemi[1]
Sällsynta:	laktacidos
Centrala och perifera nervsystemet:	
Mycket vanliga:	yrsel
Magtarmkanalen:	
Mycket vanliga:	diarré, kräkning, illamående
Vanliga:	flatulens
Mindre vanliga:	pankreatit
Lever och gallvägar:	
Vanliga:	förhöjda transaminaser
Sällsynta:	leversteatos, hepatit
Hud och subkutan vävnad:	
Mycket vanliga:	hudutslag
Sällsynta:	angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	
Vanliga	Minskad bentäthet[3]
Mindre vanliga:	rabdomyolys[1], muskelsvaghet[1]
Sällsynta:	

Frekvens	Tenofovirdisoproxil
	osteomalaci (manifesterad som skelettsmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer)[1, 2], myopati[1]
Njurar och urinvägar:	
Mindre vanliga:	förhöjda kreatininvärden, proximal renal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom)
Sällsynta:	akut njursvikt, njursvikt, akut tubulär nekros, nefrit (inklusive akut interstitiell nefrit)[2], nefrogen diabetes insipidus
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	
Mycket vanliga:	asteni

[1] Denna biverkning kan förekomma som en följd av proximal renal tubulopati. Den anses inte ha något orsakssamband med tenofovirdisoproxil i frånvaro av detta tillstånd.

[2] Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden men observerades inte i randomiserade kontrollerade kliniska studier eller programmet för utökad tillgång till tenofovirdisoproxil. Frekvenskategorin bedömdes utgående från en statistisk beräkning baserad på det totala antalet patienter som exponerats för tenofovirdisoproxil i randomiserade kontrollerade kliniska studier och programmet för utökad tillgång (n = 7 319).

[3] Denna biverkningsfrekvens uppskattades baserat på säkerhetsuppgifter från olika kliniska studier med TDF (tenofovirdisoproxil) hos patienter hepatit B-infektion. Se även avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik.

Beskrivning av valda biverkningar

Hiv-1 och hepatit B:

Nedsatt njurfunktion

Eftersom Viread kan orsaka njurskada rekommenderas övervakning av njurfunktionen (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar). Proximal renal tubulopati läker ut eller förbättras efter utsättande av tenofovirdisoproxil. Hos vissa patienter gick emellertid inte sänkningar av kreatininclearance tillbaka helt trots utsättande av tenofovirdisoproxil. Patienter som löper risk för nedsatt njurfunktion (t.ex. patienter med renala riskfaktorer vid baseline, framskriden hiv-sjukdom, eller patienter som samtidigt får nefrotoxiska läkemedel) löper ökad risk för ofullständig återhämtning av njurfunktionen trots utsättande av tenofovirdisoproxil (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Laktacidos

Fall av laktacidos har rapporterats med tenofovirdisoproxil enbart eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Patienter som har predisponerande faktorer, såsom patienter med dekompenserad leversjukdom eller patienter som samtidigt får läkemedel som är kända för att inducera laktacidos, löper ökad risk för svår laktacidos under behandling med tenofovirdisoproxil, inklusive dödlig utgång.

Hiv-1:

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Osteonekros
Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv sjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Hepatit B:
Exacerbationer av hepatit under behandling
I studier på patienter som inte tidigare behandlats med nukleosider uppträdde ALAT-förhöjningar under behandling > 10 gånger ULN (övre normalgränsen) och > 2 gånger baseline hos 2,6 % av de tenofovirdisoproxilbehandlade patienterna. ALAT-förhöjningarna hade en mediantid till debut på 8 veckor, försvann vid fortsatt behandling och var i majoriteten av fallen associerad med en sänkning på ≥ 2 $\log_{10}$ kopior/ml av den virusmängd som föregick eller sammanföll med ALAT-förhöjningen. Regelbunden kontroll av leverfunktionen rekommenderas under behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Exacerbationer av hepatit efter utsättande av behandling
Hos HBV-infekterade patienter har kliniska och laboratoriemässiga exacerbationer av hepatit uppträtt efter utsättning av HBV-behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population
Hiv-1
Bedömningen av biverkningar baseras på två randomiserade studier (studie GS-US–104–0321 och GS-US–104–0352) på 184 hiv–1–infekterade pediatriska patienter (i åldern 2 till < 18 år) som behandlades med tenofovirdisoproxil (n = 93) eller placebo/aktivt jämförelseläkemedel (n = 91) i kombination med antiretrovirala medel i 48 veckor (se avsnitt Farmakodynamik). De biverkningar som observerades hos pediatriska patienter som fått behandling med tenofovirdisoproxil överensstämde med dem som observerades i kliniska studier av tenofovirdisoproxil hos vuxna (se avsnitt biverkningar och farmakodynamik).

Minskningar av BMD har rapporterats hos pediatriska patienter. Hos hiv-1-infekterade ungdomar var de BMD Z-poäng som observerades hos patienter som fick tenofovirdisoproxil lägre än de som observerades hos patienter som fick placebo. Hos hiv–1-infekterade barn var de BMD Z-poäng som observerades hos patienter som gick över till tenofovirdisoproxil lägre än de som observerades hos patienter som stod kvar på sin behandlingsregim innehållande stavudin eller zidovudin (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

I studie GS-US-104-0352 avbröt åtta av 89 pediatriska patienter (9,0 %) som exponerats för tenofovirdisoproxil (medianexponering för tenofovirdisoproxil 331 veckor) behandlingen med studieläkemedlet på grund av njurbiverkningar. Fem patienter (5,6 %) uppvisade provresultat som kliniskt överensstämde med proximal renal tubulopati, varav fyra avbröt behandlingen med tenofovirdisoproxil. Sju patienter hade uppskattade värden för glomerulär filtrationshastighet (GFR) mellan 70 och 90 ml/min/1,73 m^2. Av dessa fick tre patienter en kliniskt betydelsefull sänkning av uppskattat GFR vilket förbättrades efter att tenofovirdisoproxil satts ut.

Kronisk hepatit B
Bedömningen av biverkningar baseras på en randomiserad studie (studie GS-US-174-0115) på 106 ungdomar (12 till < 18 år) med kronisk hepatit B som behandlades med tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52)

eller placebo (n = 54) i 72 veckor och på en randomiserad studie (studie GS-US-174-0144) på 89 patienter med kronisk hepatit B (2 till < 12 år) som behandlades med tenofovirdisoproxil (n = 60) eller placebo (n = 29) i 48 veckor. De biverkningar som observerades hos pediatriska patienter som behandlades med tenofovirdisoproxil överensstämde med dem som observerades i kliniska studier av tenofovirdisoproxil hos vuxna (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik).
Minskningar av BMD har observerats hos HBV-infekterade pediatriska patienter i åldern 2 till < 18 år. De BMD Z-poäng som observerades hos patienterna som fick tenofovirdisoproxil var lägre än de som observerades hos patienterna som fick placebo (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Andra särskilda populationer
Patienter med nedsatt njurfunktion
Användning av tenofovirdisoproxil rekommenderas inte för pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Exacerbationer av hepatit efter utsättande av behandling
Hos patienter med samtidig hiv– och HBV–infektion har kliniska och laboratoriemässiga tecken på hepatit efter utsättande av tenofovirdisoproxil förekommit (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Överdosering

Symtom
Om överdosering inträffar måste man övervaka patienten vad gäller tecken på toxicitet (se avsnitt Biverkningar och Prekliniska uppgifter) och tillämpa understödjande standardbehandling efter behov.

Behandling
Tenofovir kan elimineras med hemodialys; medianvärdet för clearance av tenofovir vid hemodialys är 134 ml/min. Det är inte känt om tenofovir kan elimineras med peritonealdialys.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt
Tenofovirdisoproxilfumarat är fumaratsaltet av prodrugen tenofovirdisoproxil. Tenofovirdisoproxil absorberas och omvandlas till den aktiva substansen tenofovir, som är en nukleosidmonofosfat-(nukleotid)-analog. Tenofovir omvandlas därefter till den aktiva metaboliten, tenofovirdifosfat, en obligat kedjeterminator, genom konstitutivt uttryckta cellulära enzymer. Tenofovirdifosfat har en intracellulär halveringstid på 10 timmar i aktiverade och 50 timmar i vilande perifera mononukleära blodceller (PBMC). Tenofovirdifosfat hämmar hiv-1-omvänd transkriptas och HBV-polymeras via kompetitiv hämning med det naturliga deoxyribonukleotidsubstratet och, efter inkorporering i DNA, via DNA-kedjeavbrott.
Tenofovirdifosfat är en svag inhibitor av cellulära polymeraser α, β och γ. Vid koncentrationer på upp till 300 µmol/l har tenofovir även visat sig sakna effekt på syntesen av mitokondrie-DNA eller produktionen av mjölksyra i *in vitro*-analyser.

Data avseende hiv
Antiviral aktivitet mot hiv in vitro: Den koncentration av tenofovir som krävs för 50 % inhibition (EC_{50}) av laboratoriestammen hiv-1_{IIIB} av vildtyp är 1–6 µmol/l i lymfoida cellinjer och 1,1 µmol/l mot primära hiv-1 subtyp B-isolat i PBMC. Tenofovir är också aktivt mot hiv-1 subtyp A, C, D, E, F, G och O och mot hiv_{BaL} i primära monocyt-/makrofagceller. Tenofovir visar aktivitet *in vitro* mot hiv-2 med en EC_{50} på 4,9 µmol/l i MT-4-celler.

Resistens: Stammar av hiv-1 med reducerad känslighet för tenofovir och en K65R-mutation i omvända transkriptasen har selekterats *in vitro* och hos vissa patienter (se Klinisk effekt och säkerhet). Tenofovirdisoproxil bör undvikas hos antiretroviralt behandlade patienter som har stammar innehållande K65R-mutationen (se avsnitt Varningar och försiktighet). Dessutom har en K70E-substitution i hiv-1 omvänt transkriptas selekterats av tenofovir vilket leder till en smärre reduktion av känsligheten för tenofovir.

Kliniska studier på tidigare behandlade patienter har skattat anti-hiv-aktiviteten hos tenofovirdisoproxil 245 mg mot stammar av hiv-1 med resistens mot nukleosidhämmare. Resultaten tyder på att hiv-patienter vilkas virusuttryck omfattade 3 eller fler tymidinanalog-associerade mutationer *(Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs)* som inkluderade antingen M41L eller L210W omvänd transkriptas mutation uppvisade nedsatt mottaglighet för behandlingen med tenofovirdisoproxil 245 mg.

Klinisk effekt och säkerhet
Effekterna av tenofovirdisoproxil hos tidigare behandlade och tidigare obehandlade hiv-1-infekterade vuxna har visats i studier med 48 veckors respektive 144 veckors varaktighet.

I studie GS-99-907 behandlades 550 tidigare behandlade vuxna patienter med placebo eller tenofovirdisoproxil 245 mg i 24 veckor. Genomsnittlig baseline CD4-celltal var 427 celler/mm^3, genomsnittlig baseline plasma hiv-1-RNA-nivå var 3,4 log_{10} kopior/ml (78 % av patienterna hade en virusmängd på < 5 000 kopior/ml) och genomsnittlig längd av tidigare hiv-behandling var 5,4 år. Baseline genotypisk analys av hiv-isolat från 253 patienter avslöjade att 94 % av patienterna hade hiv -1-resistensmutationer associerade med omvända transkriptashämmare av nukleosidtyp, 58 % hade mutationer associerade med proteashämmare och 48 % hade mutationer associerade med omvända transkriptashämmare av icke-nukleosidtyp.

Vecka 24 var den tidsviktade genomsnittliga skillnaden från baseline i log_{10} plasma hiv-1-RNA-nivåer ($DAVG_{24}$) -0,03 log_{10} kopior/ml och -0,61 log_{10} kopior/ml för de som fick placebo respektive de som fick tenofovirdisoproxil 245 mg (p < 0,0001). En statistiskt signifikant förändring till fördel för tenofovirdisoproxil 245 mg sågs i den tidsviktade genomsnittliga skillnaden från baseline vecka 24 ($DAVG_{24}$) för CD4-tal (+13 celler/mm^3 för tenofovirdisoproxil 245 mg *mot* -11 celler/mm^3 för placebo, p-värde = 0,0008). Den antivirala responsen på tenofovirdisoproxil varade 48 veckor ($DAVG_{48}$ var -0,57 log_{10} kopior/ml, andelen patienter med hiv-1-RNA under 400 eller 50 kopior/ml var 41 % respektive 18 %). Åtta (2 %) patienter som behandlats med tenofovirdisoproxil 245 mg utvecklade K65R-mutationen inom de 48 första veckorna.

Den 144-veckors dubbelblinda aktivt kontrollerade fasen av studien GS-99-903 utvärderade effekt och säkerhet av tenofovirdisoproxil 245 mg *mot* stavudin när det används i kombination med lamivudin och efavirenz hos hiv-1-infekterade vuxna patienter, tidigare obehandlade med antiretroviral terapi. Genomsnittligt baseline CD4-celltal var 279 celler/mm^3, genomsnittlig baseline plasma hiv-1-RNA-nivå var 4,91 log_{10} kopior/ml, 19 % av patienterna hade symtomatisk hiv-1-infektion och 18 % hade AIDS. Patienterna var indelade efter baseline hiv-1-RNA och CD4-tal. Fyrtiotre procent av patienterna hade vid baseline virusmängd > 100 000 kopior/ml och 39 % hade CD4-celltal < 200 celler/ml.

Vid *intent to treat* analys (avsaknad av data och byte av antiretroviral terapi betraktades som misslyckande) var andelen patienter med hiv-1-RNA under 400 kopior/ml och 50 kopior/ml vid 48 veckors behandling 80 % respektive 76 % i gruppen som behandlades med tenofovirdisoproxil 245 mg, jämfört med

84 % respektive 80 % i gruppen som behandlades med stavudin. Vid 144 veckor var andelen patienter med hiv-1-RNA under 400 kopior/ml och 50 kopior/ml 71 % respektive 68 % i gruppen som behandlades med tenofovirdisoproxil 245 mg, jämfört med 64 % respektive 63 % i gruppen som behandlades med stavudin. Den genomsnittliga ändringen från baseline av hiv-1-RNA och CD4-talet vid 48 veckors behandling var likartad i båda behandlingsgrupperna (-3,09 och -3,09 $\log_{10}$ kopior/ml; +169 och 167 celler/mm^3 i gruppen tenofovirdisoproxil 245 mg respektive stavudingruppen). Vid 144 veckors behandling var den genomsnittliga ändringen från baseline fortfarande likartad i båda behandlingsgrupperna (-3,07 och -3,03 $\log_{10}$ kopior/ml; +263 och +283 celler/mm^3 i gruppen tenofovirdisoproxil 245 mg respektive stavudingruppen). En genomgående behandlingsrespons på tenofovirdisoproxil 245 mg observerades oberoende av baseline hiv-1-RNA och CD4-tal.

K65R-mutationen inträffade hos en något högre procentuell andel patienter i gruppen med tenofovirdisoproxil än i den aktiva kontrollgruppen (2,7 % *mot* 0,7 %). Efavirenz- eller lamuvidin-resistens antingen föregick eller inträffade samtidigt med utvecklingen av K65R i samtliga fall. Åtta patienter hade hiv med K65R i gruppen som fick tenofovirdisoproxil 245 mg, 7 av dessa fall inträffade under de första 48 behandlingsveckorna och det sista fallet under vecka 96. Fram till vecka 144 observerades ingen ytterligare utveckling av K65R. En patient i gruppen som fick tenofovirdisoproxil utvecklade K70E-substitutionen i virus et. Vid såväl genotyp- som fenotypanalys fanns inga tecken på andra resistensvägar mot tenofovir.

Data avseende HBV
Antiviral aktivitet mot HBV in vitro: Tenofovirs antivirala aktivitet *in vitro* mot HBV skattades i cellinjen HepG2 2.2.15. EC_{50}-värdena för tenofovir låg i intervallet från 0,14 till 1,5 µmol/l, med CC_{50}-värden (50 % cytotoxicitetskoncentration) på > 100 µmol/l.

Resistens: Inga HBV-mutationer associerade med resistens mot tenofovirdisoproxil har identifierats (se Klinisk effekt och säkerhet). I cellbaserade analyser visade HBV-stammar som uttryckte mutationerna rtV173L, rtL180M och rtM204I/V associerade med resistens mot lamivudin och telbivudin, en mottaglighet för tenofovir som var mellan 0,7 till 3,4 gånger högre än hos vildtypviruset. HBV-stammar som uttryckte mutationerna rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V och rtM250V associerade med resistens mot entecavir, visade en mottaglighet för tenofovir som var mellan 0,6 till 6,9 högre än hos vildtypviruset. HBV-stammar som uttryckte de adefovir-associerade resistensmutationerna rtA181V och rtN236T visade en mottaglighet för tenofovir som var mellan 2,9 till 10 gånger högre än hos vildtypviruset. Virus innehållande mutationen rtA181T förblev mottagliga för tenofovir med EC_{50}-värden som var 1,5 gånger högre än hos vildtypviruset.

Klinisk effekt och säkerhet
Den påvisade nyttan med tenofovirdisoproxil vid kompenserad och dekompenserad sjukdom bygger på virologiska, biokemiska och serologiska svar hos vuxna med HBeAg-positiv och HBeAg-negativ kronisk hepatit B. Behandlade patienter inkluderade tidigare obehandlade patienter, patienter som tidigare behandlats med lamivudin eller adefovirdipivoxil samt patienter med resistensmutationer mot lamivudin och/eller adefovirdipivoxil vid baseline. Nytta har också påvisats på basis av histologiska svar hos kompenserade patienter.

Erfarenhet hos patienter med kompenserad leversjukdom vid vecka 48 (studierna GS-US-174-0102 och GS-US-174-0103)
I tabell 3 nedan visas 48 veckors-resultaten från två randomiserade, dubbelblinda fas 3-studier som jämförde tenofovirdisoproxil med adefovirdipivoxil hos vuxna patienter med kompenserad leversjukdom. Studie GS-US-174-0103 genomfördes på 266 (randomiserade och behandlade) HBeAg-positiva patienter medan studie GS-US-174-0102 genomfördes på 375 (randomiserade och behandlade) patienter negativa för HBeAg och positiva för HBeAb.

I båda dessa studier var tenofovirdisoproxil signifikant överlägset adefovirdipivoxil med avseende på det primära effektmåttet med ett fullständigt svar (definierat som HBV-DNA-nivåer på < 400 kopior/ml och förbättring med minst 2 poäng på Knodells nekroinflammationsskala utan försämring på Knodells fibrosskala). Behandling med tenofovirdisoproxil 245 mg var även associerad med signifikant större andel patienter med HBV-DNA < 400 kopior/ml, jämfört med behandling med adefovirdipivoxil 10 mg. Båda behandlingarna gav likartade resultat vad gäller histologiskt svar (definierat som förbättring med minst 2 poäng på Knodells nekroinflammationsskala utan försämring på Knodells fibrosskala) vid vecka 48 (se tabell 3 nedan).

I studie GS-US-174-0103 hade en signifikant större andel patienter i tenofovirdisoproxilgruppen jämfört med adefovirdipivoxilgruppen normaliserat ALAT och en uppnådd HBsAg-förlust vid vecka 48 (se tabell 3 nedan).

Tabell 3: Effektparametrar hos kompenserade HBeAg-negativa och HBeAg-positiva patienter vid vecka 48

	Studie 174-0102 (HBeAg-negativa)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiva)	
Parameter	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 90
Fullständigt svar (%) [a]	71*	49	67*	12
Histologi Histologiskt svar (%)	72	69	74	68
Mediansänkning av HBV-DNA från baseline[c] (log_{10} kopior/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV-DNA (%) < 400 kopior/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Normaliserat ALAT[d]	76	77	68*	54
Serologi (%) HBeAg-förlust/seroko nversion	ej relevant	ej relevant	22/21	18/18
HBsAg-förlust/seroko nversion	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-värde *mot* adefovirdipivoxil < 0,05.

[a] Fullständigt svar definierat som HBV-DNA-nivåer < 400 kopior/ml och förbättring med minst 2 poäng på Knodells nekroinflammationsskala utan försämring på Knodells fibrosskala.

[b] Förbättring med minst 2 poäng på Knodells nekroinflammationsskala utan försämring på Knodells fibrosskala.

[c] Medianförändring av HBV-DNA från baseline speglar endast skillnaden mellan HBV-DNA vid baseline och analysens detektionsgräns (LOD).

[d] Populationen som användes för analys av ALAT-normalisering inbegrep endast patienter med ALAT över ULN vid baseline.

Tenofovirdisoproxil var associerat med signifikant större andelar patienter med ej påvisbart HBV-DNA (< 169 kopior/ml [< 29 IE/ml]; gränsen för kvantifiering med Roche Cobas Taqman HBV-analys), jämfört med adefovirdipivoxil (studie GS-US-174-0102; 91 % respektive 56 % och studie GS-US-174-0103; 69 % respektive 9 %).

Svaret på behandling med tenofovirdisoproxil var jämförbart hos patienter som tidigare behandlats med nukleosider (n = 51) och tidigare obehandlade patienter (n = 375) samt hos patienter med normalt ALAT (n = 21) respektive onormalt ALAT (n = 405) vid baseline när studierna GS-US-174-0102 och GS-US-174-0103 slogs samman. Fyrtionio av de 51 patienter som tidigare behandlats med nukleosider hade behandlats med lamivudin. Sjuttiotre procent av dem som tidigare behandlats med nukleosider och 69 % av de tidigare obehandlade patienterna uppnådde fullständigt behandlingssvar; 90 % av de tidigare behandlade och 88 % av de tidigare obehandlade patienterna uppnådde suppression av HBV-DNA < 400 kopior/ml.
Samtliga patienter med normalt ALAT vid baseline och 88 % av patienterna med onormalt ALAT vid baseline uppnådde suppression av HBV-DNA < 400 kopior/ml.

Erfarenhet av behandling efter 48 veckor i studierna GS-US-174-0102 och GS-US-174-0103
I studierna GS-US-174-0102 och GS-US-174-0103 gick patienterna efter dubbelblind behandling (antingen tenofovirdisoproxil 245 mg eller adenofovirdipivoxil 10 mg) i 48 veckor över till öppen behandling med tenofovirdisoproxil utan behandlingsavbrott. I studierna GS-US-174-0102 och GS-US-174-0103 fortsatte 77 % respektive 61 % av patienterna i studien till och med vecka 384. Vid vecka 96, 144, 192, 240, 288 och 384 upprätthölls virussuppression, biokemiska och serologiska svar med fortsatt behandling med tenofovirdisoproxil (se tabell 4 och 5 nedan).

Tabell 4: Effektparametrar hos kompenserade HBeAg-negativa patienter vid vecka 96, 144, 192, 240, 288 och 384 i öppen behandling

	Studie 174-0102 (HBeAg-negativa)											
Parameter[a]	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoxil 10 mg med övergång till tenofovirdisoproxil 245 mg n = 125					
Vecka	96[b]	144[e]	192[g]	240[i]	288[l]	384[o]	96[c]	144[f]	192[h]	240[j]	288[m]	384[p]
HBV-DNA (%) < 400 kopior/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normaliserat ALAT[d]	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologi (%) HBeAg-förlust/	ej relevant	ej relevant	ej relevant	ej relevant	ej relevant	ej relevant	ej relevant	ej relevant	ej relevant	ej relevant	ej relevant	ej relevant

seroko nversio n												
HBsAg-förlust/ seroko nversio n	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1[n]	0/0	0/0	0/0	0/0[k]	1/1[n]	1/1[n]

[a] Baserat på LTE-analys (Long Term Evaluation-algoritm) – Patienter som avbröt studien vid någon tidpunkt före vecka 384 på grund av ett i protokollet definierat effektmått, liksom de som slutförde vecka 384, är inkluderade i nämnaren.

[b] 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 48 veckors öppen behandling.

[c] 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 48 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

[d] Populationen som användes för analys av ALAT-normalisering inbegrep endast patienter med ALAT över ULN vid baseline.

[e] 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 96 veckors öppen behandling.

[f] 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 96 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

[g] 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 144 veckors öppen behandling.

[h] 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 144 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

[i] 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 192 veckors öppen behandling.

[j] 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 192 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

[k] En patient i denna grupp blev HBsAg-negativ för första gången vid besöket vecka 240 och detta pågick vid sista tidpunkten för datainsamling i studien. Patientens HBsAg-förlust bekräftades dock slutligen vid det följande besöket.

[l] 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 240 veckors öppen behandling.

[m] 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 240 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

[n] Siffrorna som presenteras är kumulativa procentandelar baserade på en Kaplan-Meier-analys som exkluderar data som samlats in efter tillägg av emtricitabin till den öppna behandlingen med tenofovirdisoproxil (KM-tenofovirdisoproxil).

[o] 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 336 veckors öppen behandling.

[p] 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 336 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

Tabell 5: Effektparametrar hos kompenserade HBeAg-positiva patienter vid vecka 96, 144, 192, 240, 288 och 384 i öppen behandling

	Studie 174-0103 (HBeAg-positiva)											
Parameter[a]	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoxil 10 mg med övergång till tenofovirdisoproxil 245 mg n = 90					
Vecka	96[b]	144[e]	192[h]	240[j]	288[m]	384[o]	96[c]	144[f]	192[i]	240[k]	288[n]	384[p]

HBV-DNA (%) < 400 kopior/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normaliserat ALAT[d]	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologi (%) HBeAg-förlust/ serokonversion	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HBsAg-förlust/ serokonversion	5/4	8/6[g]	11/8[g]	11/8[l]	12/8[l]	15/12[l]	6/5	8/7[g]	8/7[g]	10/10[l]	11/10[l]	13/11[l]

[a] Baserat på LTE-analys (Long Term Evaluation-algoritm) – Patienter som avbröt studien vid någon tidpunkt före vecka 384 på grund av ett i protokollet definierat effektmått, liksom de som slutförde vecka 384, är inkluderade i nämnaren.

[b] 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 48 veckors öppen behandling.

[c] 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 48 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

[d] Populationen som användes för analys av ALAT-normalisering inbegrep endast patienter med ALAT över ULN vid baseline.

[e] 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 96 veckors öppen behandling.

[f] 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 96 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

[g] Siffrorna som presenteras är kumulativa procentandelar baserade på en Kaplan-Meier-analys som inkluderar data som samlats in efter tillägg av emtricitabin till den öppna behandlingen med tenofovirdisoproxil (KM-ITT).

[h] 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 144 veckors öppen behandling.

[i] 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 144 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

[j] 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 192 veckors öppen behandling.

[k] 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 192 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

[l] Siffrorna som presenteras är kumulativa procentandelar baserade på en Kaplan-Meier-analys som exkluderar data som samlats in efter tillägg av emtricitabin till den öppna behandlingen med tenofovirdisoproxil (KM-tenofovirdisoproxil).

[m] 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 240 veckors öppen behandling.

[n] 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 240 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

[o] 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 336 veckors öppen behandling.

[p] 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 336 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

Parade leverbiopsidata vid baseline och vid vecka 240 fanns tillgängliga för 331/489 patienter som var kvar i studierna GS-US-174-0102 och GS-US-174-0103 vid vecka 240 (se tabell 6 nedan). Nittiofem procent (225/237) av patienterna utan cirros vid baseline och 99 % (93/94) av patienterna med cirros vid baseline hade antingen ingen förändring eller en förbättring av fibros (Ishaks fibrosskala). Av de 94 patienterna med cirros vid baseline (Ishaks fibrosskala; 5–6), fick 26 % (24) ingen förändring på Ishaks fibrosskala och 72 % (68) fick regression av cirros vid vecka 240 med en reduktion på Ishaks fibrosskala på minst 2 poäng.

Tabell 6: Histologiskt svar (%) hos kompenserade HBeAg-negativa och HBeAg-positiva patienter vid vecka 240 jämfört med baseline

	Studie 174-0102 (HBeAg-negativa)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiva)	
	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 250[c]	Adefovirdipivoxil 10 mg med övergång till tenofovirdisoproxil 245 mg n = 125[d]	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 176[c]	Adefovirdipivoxil 10 mg med övergång till tenofovirdisoproxil 245 mg n = 90[d]
Histologiskt svar[a,b] (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

[a] Populationen som användes för analys av histologi inbegrep endast patienter med tillgängliga leverbiopsidata (saknade = exkluderade) vid vecka 240. Svar efter tillägg av emtricitabin är exkluderade (totalt 17 patienter i båda studierna).

[b] Förbättring med minst 2 poäng på Knodells nekroinflammationsskala utan försämring på Knodells fibrosskala.

[c] 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av upp till 192 veckors öppen behandling.

[d] 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av upp till 192 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

Erfarenhet hos patienter med samtidig hiv-infektion som tidigare behandlats med lamivudin
I en randomiserad, 48 veckors, dubbelblind, kontrollerad studie av tenofovirdisoproxil 245 mg på vuxna patienter med samtidig infektion av hiv-1 och kronisk hepatit B och som tidigare behandlats med lamivudin (studie ACTG 5127) var de genomsnittliga serum-HBV-DNA-nivåerna vid baseline hos patienter som randomiserades till tenofovirarmen 9,45 $\log_{10}$ kopior/ml (n = 27). Hos de patienter för vilka det fanns 48-veckorsdata var behandlingen med tenofovirdisoproxil 245 mg associerad med en genomsnittlig

förändring av serum-HBV-DNA från baseline på 5,74 $\log_{10}$ kopior/ml (n = 18). Dessutom hade 61 % av patienterna normalt ALAT vid vecka 48.

Erfarenhet hos patienter med ihållande virusreplikation (studie GS-US-174-0106)
Effekten och säkerheten för tenofovirdisoproxil 245 mg eller tenofovirdisoproxil 245 mg plus 200 mg emtricitabin har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind studie (studie GS-US-174-0106), på HBeAg-positiva och HBeAg-negativa vuxna patienter som hade ihållande viremi (HBV-DNA ≥ 1 000 kopior/ml) när de fick adefovirdipivoxil 10 mg i över 24 veckor. Vid baseline hade 57 % av patienterna som randomiserades till tenofovirdisoproxil *mot* 60 % av patienterna som randomiserades till gruppen som behandlades med emtricitabin plus tenofovirdisoproxil tidigare behandlats med lamivudin. Vid vecka 24 hade behandling med tenofovirdisoproxil totalt resulterat i att 66 % (35/53) av patienterna hade HBV-DNA < 400 kopior/ml (< 69 IE/ml) *mot* 69 % (36/52) av patienterna som behandlades med emtricitabin plus tenofovirdisoproxil (p = 0,672). Dessutom hade 55 % (29/53) av patienterna som behandlades med tenofovirdisoproxil ej påvisbart HBV-DNA (< 169 kopior/ml [< 29 IE/ml]; gränsen för kvantifiering med Roche Cobas Taqman HBV-analys), *mot* 60 % (31/52) av patienterna som behandlades med emtricitabin plus tenofovirdisoproxil (p = 0,504). Jämförelser mellan behandlingsgrupperna efter vecka 24 är svåra att tolka eftersom prövarna hade valmöjligheten att intensifiera behandlingen till öppen behandling med emtricitabin plus tenofovirdisoproxil. Långtidsstudier för att utvärdera nytta/risk med dubbelbehandling med emtricitabin plus tenofovirdisoproxil hos patienter infekterade med enbart HBV pågår.

Erfarenhet hos patienter med dekompenserad leversjukdom vid vecka 48 (studie GS-US-174-0108)
Studie GS-US-174-0108 är en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie som utvärderar säkerheten och effekten med tenofovirdisoproxil (n = 45), emtricitabin plus tenofovirdisoproxil (n = 45) och entecavir (n = 22) hos patienter med dekompenserad leversjukdom. I den arm som behandlades med tenofovirdisoproxil hade patienterna en genomsnittlig CPT-poäng på 7,2, genomsnittligt HBV-DNA på 5,8 log $_{10}$ kopior/ml och genomsnittligt serum-ALAT på 61 E/l vid baseline. Fyrtiotvå procent (19/45) av patienterna hade tidigare behandlats med lamivudin i minst 6 månader, 20 % (9/45) av patienterna hade tidigare behandlats med adefovirdipivoxil och 9 av 45 patienter (20 %) hade resistensmutationer mot lamivudin och/eller adefovirdipivoxil vid baseline. De co-primära effektmåtten för säkerhet var avbrott på grund av en biverkning och bekräftad höjning av serumkreatinin ≥ 0,5 mg/dl eller bekräftad serumfosfat < 2 mg/dl.

Hos patienter med CPT-poäng ≤ 9 uppnådde 74 % (29/39) av patienterna i gruppen som fick tenofovirdisoproxil och 94 % (33/35) av patienterna i gruppen som fick emtricitabin plus tenofovirdisoproxil ett HBV-DNA < 400 kopior/ml efter 48 behandlingsveckor.

Sammantaget är data från denna studie alltför begränsade för att det ska gå att dra några definitiva slutsatser om jämförelsen av emtricitabin plus tenofovirdisoproxil *mot* tenofovirdisoproxil (se tabell 7 nedan).

Tabell 7: Säkerhets- och effektparametrar hos dekompenserade patienter vid vecka 48

	Studie 174-0108		
Parameter	Tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) n = 22
Tolerabilitetssvikt (permanent avbrott av studieläkemedlet på	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)

grund av en biverkning som uppträder under behandling) n (%)[a]			
Bekräftad höjning av serumkreatinin ≥ 0,5 mg/dl från baseline eller bekräftat serumfosfat < 2 mg/dl n (%)[b]	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV-DNA n (%) < 400 kopior/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALAT n (%) Normalt ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
≥ 2 poäng minskning av CPT från baseline n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Genomsnittlig förändring från baseline av CPT-poäng	-0,8	-0,9	-1,3
Genomsnittlig förändring från baseline av MELD-poäng	-1,8	-2,3	-2,6

[a] p-värde för jämförelse av kombinerad tenofovirarm *mot* entecavirarm = 0,622,

[b] p-värde för jämförelse av kombinerad tenofovirarm *mot* entecavirarm = 1,000.

Erfarenhet efter 48 veckor i studie GS-US-174-0108
Vid användning av en analys av de patienter som avbrutit/bytt = där behandlingen misslyckats, uppnådde 50 % (21/42) i gruppen som fick tenofovirdisoproxil, 76 % (28/37) i gruppen som fick emtricitabin plus tenofovirdisoproxil och 52 % (11/21) i gruppen som fick entecavir HBV-DNA < 400 kopior/ml vid vecka 168.

Erfarenhet hos patienter med lamivudinresistent HBV efter 240 veckor (studie GS-US-174-0121)
Effekt och säkerhet av 245 mg tenofovirdisoproxil utvärderades i en randomiserad, dubbelblind studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positiva och HBeAg-negativa patienter (n = 280) med kompenserad leversjukdom, viremi (HBV-DNA ≥ 1 000 IE/ml), och genotypiska tecken på lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rtL180M). Endast fem patienter hade adefovir-associerade resistensmutationer vid baseline. Etthundrafyrtioen och 139 vuxna patienter randomiserades till en behandlingsarm med tenofovirdisoproxil respektive emtricitabin plus tenofovirdisoproxil. Demografi vid baseline var likartad mellan de två behandlingsarmarna: Vid baseline var 52,5 % av patienterna HBeAg-negativa, 47,5 % var HBeAg-positiva. Den genomsnittliga HBV-DNA-nivån var 6,5 $\log_{10}$ kopior/ml och genomsnittligt ALAT var 79 E/l.

Efter 240 veckors behandling hade 117 av 141 patienter (83 %) randomiserade till tenofovirdisoproxil ett HBV-DNA < 400 kopior/ml och 51 av 79 patienter (65 %) hade normaliserat ALAT. Efter 240 veckors behandling med emtricitabin plus tenofovirdisoproxil hade 115 av 139 patienter (83 %) ett HBV-DNA < 400 kopior/ml och 59 av 83 patienter (71 %) hade normaliserat ALAT. Bland de HBeAg-positiva patienterna randomiserade till tenofovirdisoproxil upplevde 16 av 65 patienter (25 %) HBeAg-förlust och 8 av 65 patienter (12 %) upplevde anti-HBe-serokonversion till och med vecka 240. Hos de HBeAg-positiva

patienterna randomiserade till emtricitabin plus tenofovirdisoproxil upplevde 13 av 68 patienter (19 %) HBeAg-förlust och 7 av 68 patienter (10 %) upplevde anti-HBe-serokonversion till och med vecka 240. Två patienter randomiserade till tenofovirdisoproxil upplevde HBsAg-förlust vid vecka 240 men inte serokonversion mot anti-HBs. Fem patienter randomiserade till emtricitabin plus tenofovirdisoproxil upplevde HBsAg-förlust och 2 av dessa 5 patienter upplevde serokonversion mot anti-HBs.

Klinisk resistens
Fyrahundratjugosex HBeAg-negativa (GS-US-174-0102, n = 250) och HBeAg-positiva (GS-US-174-0103, n = 176) patienter som initialt randomiserats till dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil och sedan gick över till öppen behandling med tenofovirdisoproxil utvärderades för genotypiska förändringar i HBV-polymeras från baseline. Genotypiska utvärderingar utfördes vecka 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) och 384 (n = 2) på alla patienter med HBV-DNA > 400 kopior/ml som behandlats med tenofovirdisoproxil som monoterapi. Inga mutationer associerade med resistens mot tenofovirdisoproxil hade utvecklats.

Tvåhundrafemton HBeAg-negativa (GS-US-174-0102, n = 125) och HBeAg-positiva (GS-US-174-0103, n = 90) patienter som initialt randomiserats till dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil och sedan gick över till öppen behandling med tenofovirdisoproxil utvärderades för genotypiska förändringar i HBV-polymeras från baseline. Genotypiska utvärderingar utfördes vecka 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) och 384 (n = 2) på alla patienter med HBV-DNA > 400 kopior/ml som behandlats med tenofovirdisoproxil som monoterapi. Inga mutationer associerade med resistens mot tenofovirdisoproxil hade utvecklats.

I studie GS-US-174-0108 fick 45 patienter (inklusive 9 patienter med resistensmutationer mot lamivudin och/eller adefovirdipivoxil vid baseline) tenofovirdisoproxil i upp till 168 veckor. Genotypiska data från parade HBV-isolat vid baseline och under behandling var tillgängliga för 6/8 patienter med HBV-DNA > 400 kopior/ml vid vecka 48. Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofovirdisoproxil identifierades i dessa isolat. Genotypisk analys gjordes av 5 patienter i den behandlingsarm som fick tenofovirdisoproxil även efter vecka 48. Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofovirdisoproxil identifierades hos dessa patienter.

I studie GS-US-174-121 fick 141 patienter med resistenssubstitutioner mot lamivudin vid baseline tenofovirdisoproxil i upp till 240 veckor. Sammantaget erfor 4 patienter en viremisk episod (HBV-DNA > 400 kopior/ml) vid den tidpunkt de senast fick tenofovirdisoproxil. Bland dem fanns det sekvensdata från parade HBV-isolat från baseline och under behandling för 2 av 4 patienter. Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofovirdisoproxil identifierades i dessa isolat.

I en pediatrisk studie (GS-US-174-0115), fick 52 patienter (inklusive 6 patienter med resistensmutationer mot lamivudin vid baseline) inledningsvis blindad behandling med tenofovirdisoproxil i upp till 72 veckor och 51/52 patienter bytte sedan till öppen behandling med tenofovirdisoproxil (tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-gruppen). Genotypiska utvärderingar utfördes på alla patienter inom gruppen med ett HBV-DNA > 400 kopior/ml vecka 48 (n = 6), vecka 72 (n = 5), vecka 96 (n = 4), vecka 144 (n = 2) och vecka 192 (n = 3). Femtiofyra patienter (inklusive 2 patienter med resistensmutationer mot lamivudin vid baseline) fick inledningsvis blindad behandling med placebo i 72 veckor och 52/54 patienter bytte därefter till tenofovirdisoproxil (PLB- tenofovirdisoproxil-gruppen). Genotypiska utvärderingar utfördes på alla patienter inom gruppen med HBV-DNA > 400 kopior/ml vecka 96 (n = 17), vecka 144 (n = 7) och vecka 192 (n = 8). Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofovirdisoproxil identifierades i dessa isolat.

I en pediatrisk studie (GS-US-174-0144) var genotypiska data från parade HBV-isolat vid baseline och under behandling från patienter som fick blindat tenofovirdisoproxil, tillgängliga för 9 av 10 patienter vid vecka 48, vilka hade HBV-DNA i plasma > 400 kopior/ml. Genotypiska data från parade HBV-isolat vid baseline och under behandling från patienter som bytte till öppen behandling med tenofovirdisoproxil från behandling med blindat tenofovirdisoproxil (TDF-TDF-grupp) eller från placebo (PLB-TDF-grupp) efter minst 48 veckors blindad behandling var tillgängliga för 12 av 16 patienter vid vecka 96, 4 av 6 patienter vid vecka 144 och 4 av 4 patienter vid vecka 192, vilka hade HBV-DNA i > 400 kopior/ml.
Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofovirdisoproxil identifierades i dessa isolat veckorna 48, 96, 144 eller 192.

Pediatrisk population:
Hiv-1: I studie GS-US-104-0321 behandlades 87 hiv-1-infekterade, tidigare behandlade ungdomar i åldern 12 till < 18 år med tenofovirdisoproxil (n = 45) eller placebo (n = 42) i kombination med en optimerad bakgrundsregim (OBR) i 48 veckor. På grund av studiens begränsningar påvisades inte någon fördel för tenofovirdisoproxil jämfört med placebo baserat på nivåerna av plasma hiv–1-RNA vecka 24. Emellertid förväntas en fördel för ungdomspopulationen baserat på extrapolering av data för vuxna och jämförande farmakokinetiska data (se avsnitt Farmakokinetik).

Hos patienter som fick tenofovirdisoproxil eller placebo var den genomsnittliga BMD Z-poängen vid baseline -1,004 respektive -0,809 för ländryggraden och för helkropp var den -0,866 respektive -0,584. Vecka 48 (slutet av den dubbelblinda fasen) var de genomsnittliga förändringarna av BMD-Z-poängen -0,215 respektive -0,165 för ländryggraden och för helkropp var de -0,254 respektive -0,179 i den grupp som fick tenofovirdisproxil respektive den grupp som fick placebo. Den genomsnittliga frekvensen av BMD ökning var mindre i den grupp som fick tenofovirdisoproxil än i den grupp som fick placebo. Vecka 48 hade BMD minskat signifikant (definierat som > 4 % minskning) hos sex ungdomar i den grupp som fick tenofovirdisoproxil och en ungdom i placebogruppen. Hos 28 patienter som fick 96 veckors behandling med tenofovirdisoproxil minskade BMD-Z-poängen med -0,341 för ländryggraden och med -0,458 för helkropp.

I studie GS-US-104-0352 randomiserades 97 tidigare behandlade patienter i åldern 2 till < 12 med stabil virologisk suppression på behandlingsregimer innehållande stavudin eller zidovudin till att antingen ersätta stavudin eller zidovudin med tenofovirdisproxil (n = 48) eller att fortsätta med den ursprungliga behandlingsregimen (n = 49) i 48 veckor. Vecka 48 hade 83 % av patienterna i gruppen som behandlades med tenofovirdisproxil och 92 % av patienterna i gruppen som behandlades med stavudin eller zidovudin hiv-1-RNA koncentrationer < 400 kopior/ml. Skillnaden i andelen patienter som bibehöll < 400 kopior/ml vecka 48 påverkades främst av ett högre antal avbrott i gruppen som behandlades med tenofovirdisproxil. När saknade data exkluderades hade 91 % av patienterna i gruppen som behandlades med tenofovirdisproxil och 94 % av patienterna i gruppen som behandlades med stavudin eller zidovudin hiv–1–RNA koncentrationer < 400 kopior/ml vecka 48.

Minskningar av BMD har rapporterats hos pediatriska patienter. Hos patienter som fick behandling med tenofovirdisproxil, eller stavudin eller zidovudin var genomsnittlig BMD Z-poäng för ländryggraden -1,034 respektive -0,498 och genomsnittlig BMD Z-poäng för helkropp vid baseline -0,471 respektive -0,386. Genomsnittlig förändring vecka 48 (slutet av randomiseringsfasen) var 0,032 och 0,087 för BMD Z-poäng för ländryggraden och -0,184 och -0,027 för BMD Z-poäng för helkropp för gruppen som fick tenofovirdisproxil respektive stavudin eller zidovudin. Genomsnittlig frekvens för benmasseökning i ländryggraden vecka 48 var liknande för gruppen som behandlades med tenofovirdisproxil och gruppen som behandlades med stavudin eller zidovudin. Total benmasseökning var mindre i gruppen som behandlades med tenofovirdisproxil jämfört med gruppen som behandlades med stavudin eller zidovudin. En patient som behandlades med tenofovirdisproxil och inga patienter som behandlades med stavudin eller zidovudin upplevde signifikant (> 4 %) BMD-förlust i ländryggraden vecka 48. BMD Z-poäng minskade med

-0,012 för ländryggraden och med -0,338 för helkropp hos de 64 patienter som behandlades med tenofovirdisproxil i 96 veckor. BMD Z-poäng justerades inte för längd och vikt.

Åtta av 89 pediatriska patienter (9,0 %) som exponerats för tenofovirdisoproxil i studie GS-US-104-0352 avbröt behandlingen med studieläkemedlet på grund av njurbiverkningar. Fem patienter (5,6 %) uppvisade provresultat som kliniskt överensstämde med proximal renal tubulopati, varav fyra avbröt behandlingen med tenofovirdisoproxil (medianexponering för tenofovirdisoproxil 331 veckor).

Kronisk hepatit B: I studie GS-US-174-0115 behandlades 106 HBeAg-negativa och HBeAg-positiva patienter i åldern 12 till < 18 år och med kronisk HBV-infektion [HBV-DNA ≥ 10^5 kopior/ml, förhöjt serum-ALAT (≥ 2 x ULN) eller anamnes med förhöjda nivåer av serum-ALAT under de senaste 24 månaderna] med tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 veckor. Patienterna fick inte ha behandlats med tenofovirdisoproxil tidigare men kunde ha fått interferonbaserade behandlingsregimer (> 6 månader före screening) eller någon annan icke-tenofovirdisoproxilinnehållande oral nukleosid-/nukleotidbehandling mot HBV (> 16 veckor före screening). Vecka 72 hade totalt 88 % (46/52) av patienterna i behandlingsgruppen som fick tenofovirdisoproxil och 0 % (0/54) av patienterna i placebogruppen HBV-DNA < 400 kopior/ml, Sjuttiofyra procent (26/35) av patienterna i tenofovirdisoproxilgruppen hade normaliserat ALAT vecka 72 jämfört med 31 % (13/42) i placebogruppen. Behandlingssvaret på tenofovirdisoproxil var jämförbart hos dem som inte tidigare behandlats med nukleos(t)ider (n = 20) och hos dem som tidigare hade behandlats med nukleos(t)ider (n = 32), inklusive lamivudinresistenta patienter (n =6). Nittiofem procent av de patienter som tidigare inte behandlats med nukleos(t)ider, 84 % av de tidigare nukleos(t)id-behandlade patienterna och 83 % av de lamivudinresistenta patienterna uppnådde HBV-DNA < 400 kopior/ml vecka 72. Trettioen av de 32 tidigare nukleos(t)id-behandlade patienterna hade tidigare behandlats med lamivudin. Vecka 72 hade 96 % (27/28) av de immunaktiva patienterna (HBV-DNA ≥ 10^5 kopior/ml, serum-ALAT > 1,5 x ULN) i tenofovirdisoproxilgruppen och 0 % (0/32) av patienterna i placebogruppen HBV-DNA < 400 kopior/ml. Sjuttiofem procent (21/28) av de immunaktiva patienterna i tenofovirdisoproxilgruppen hade normalt ALAT vecka 72 jämfört med 34 % (11/32) i placebogruppen.

Efter 72 veckor av blindad randomiserad behandling kunde alla försökspersoner växla till öppen behandling med tenofovirdisoproxil fram till vecka 192. Efter vecka 72 upprätthölls den virologiska suppressionen hos de försökspersoner som fick dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följt av öppen behandling med tenofovirdisoproxil (tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-grupp). Vid vecka 192 hade 86,5 % (45/52) av försökspersonerna i tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-gruppen ett HBV-DNA < 400 kopior/ml. Bland de försökspersoner som fått placebo under den dubbelblinda fasen steg andelen patienter med HBV-DNA < 400 kopior/ml kraftigt efter att öppen behandling med tenofovirdisoproxil påbörjats (PLB-tenofovirdisoproxil-gruppen): Vid vecka 192 hade 74,1 % (40/54) av försökspersonerna i PLB-tenofovirdisoproxil-gruppen ett HBV-DNA < 400 kopior/ml. Andelen försökspersoner med ALAT -normalisering vid vecka 192 i tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-gruppen var 75,8 % (25/33) bland dem som var HBeAg-positiva vid baseline och 100,0 % (2 av 2 försökspersoner) bland dem som var HBeAg-negativa vid baseline. Liknande procentandelar av patienterna i tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil- och PLB-tenofovirdisoproxil-grupperna (37,5 % respektive 41,7 %) upplevde serokonversion mot anti-HBe fram till och med vecka 192.

Tabell 8 sammanfattar data för bentäthet (BMD) från studie GS-US-174-0115.

Tabell 8: Utvärdering av bentäthet vid baseline, vecka 72 och 192

	Baseline		Vecka 72		Vecka 192	
		PLB–tenofovirdisoproxil		PLB–tenofovirdisoproxil		PLB–tenofovirdisoproxil

	tenofovir-disoproxil–tenofovir-disoproxil		tenofovir-disoproxil–tenofovir-disoproxil		tenofovir-disoproxil–tenofovir-disoproxil	
Genom-snittlig (SD) BMD Z-poäng för ländryggen[a]	–0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Genom-snittlig (SD) förändring av BMD Z-poäng för ländryggen från baseline[a]	ej relevant	ej relevant	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Genom-snittlig (SD) BMD Z-poäng för helkropp[a]	–0,19 (1,110)	–0,23 (0,859)	–0,36 (1,077)	–0,12 (0,916)	–0,38 (0,934)	–0,42 (0,942)
Genom-snittlig (SD) förändring av BMD Z-poäng för helkropp från baseline[a]	ej relevant	ej relevant	–0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Minst 6 % minskning av BMD för ländryggen[b]	ej relevant	ej relevant	1,9 % (1 försöksperson)	0 %	3,8 % (2 försöksperson er)	3,7 % (2 försöksperson er)
Minst 6 % minskning av BMD för helkropp[b]	ej relevant	ej relevant	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 försöksperson)
Genom-snittlig ökning i % av BMD för ländryggen	ej relevant	ej relevant	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Genom-snittlig ökning i % av BMD för helkropp	ej relevant	ej relevant	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

[a] BMD Z-poäng har inte justerats för längd och vikt

[b] Primärt effektmått för säkerhet till och med vecka 72.

I studie GS-US-174-0144 behandlades 89 HBeAg-negativa och -positiva patienter i åldern 2 till < 12 år med kronisk hepatit B med tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg upp till en högsta dos på 245 mg (n = 60), eller med placebo (n = 29), en gång dagligen i 48 veckor. Försöksdeltagarna fick inte tidigare ha behandlats med tenofovirdisoproxil och måste ha ett HBV-DNA > 10^5 kopior/ml (~ 4,2 $\log_{10}$ IE/ml) och ALAT > 1,5 × övre

normalgränsen (ULN) vid screening. Vecka 48 hade 77 % (46/60) av patienterna i behandlingsgruppen som fick tenofovirdisoproxil och 7 % (2/29) av patienterna i placebogruppen HBV-DNA < 400 kopior/ml (69 IE/ml). Sextiosex procent (38 av 58) av patienterna i tenofovirdisoproxilgruppen hade normaliserat ALAT vecka 48 jämfört med 15 % (4 av 27) i placebogruppen. Tjugofem procent (14 av 56) av patienterna i tenofovirdisoproxil-gruppen och 24 % (7/29) av patienterna i placebogruppen uppnådde HBeAg-serokonversion vid vecka 48.

Svaret på behandling med tenofovirdisoproxil var jämförbart hos tidigare obehandlade och tidigare behandlade försökspersoner, där 76 % (38/50) av tidigare obehandlade och 80 % (8/10) av tidigare behandlade försökspersoner uppnådde ett HBV-DNA < 400 kopior/ml (69 IE/ml) vid vecka 48. Behandlingssvaret på tenofovirdisoproxil var också likartat hos försökspersoner som var HBeAg-negativa respektive HBeAg-positiva vid baseline, där 77 % (43/56) HBeAg-positiva och 75,0 % (3/4) HBeAg-negativa uppnådde ett HBV-DNA < 400 kopior/ml (69 IE/ml) vid vecka 48. Fördelningen av HBV-genotyperna vid baseline var likartad för tenofovirdisoproxil- och placebogrupperna. Majoriteten av försökspersonerna hade antingen genotyp C (43,8 %) eller D (41,6 %), med lägre och likartad frekvens av genotyp A och B (6,7 % vardera). Endast en försöksperson som randomiserats till tenofovirdisoproxilgruppen hade genotyp E vid baseline. Allmänt var behandlingssvaret på tenofovirdisoproxil likartat för genotyperna A, B, C och E [75-100 % av försökspersonerna uppnådde ett HBV-DNA < 400 kopior/ml (< 69 IE/ml) vid vecka 48], medan svarsfrekvensen var lägre hos försökspersoner med genotyp D-infektion (55 %).

Efter minst 48 veckors blindad, randomiserad behandling kunde varje patient byta till öppen behandling med tenofovirdisoproxil fram till vecka 192. Efter vecka 48 upprätthölls virologisk suppression för de som fick dubbelblindat tenofovirdisoproxil följt av öppet tenofovirdisoproxil (TDF-TDF-grupp): 83,3 % (50/60) av patienterna i TDF-TDF-gruppen hade HBV-DNA < 400 kopior/ml (69 IU/ml) vid vecka 192. Bland de patienter som fick placebo under den dubbelblinda perioden ökade antalet patienter med HBV-DNA < 400 kopior/ml kraftigt efter att ha fått behandling med öppet TDF (PLB-TDF-gruppen): 62,1 % (18/29) av patienterna i PLB-TDF-gruppen hade HBV-DNA < 400 kopior/ml vid vecka 192. Andelen patienter med normalisering av ALAT vid vecka 192 i grupperna TDF-TDF och PLB-TDF var 79,3 % respektive 59,3 % (baserat på centrallaboratoriets kriterium). Liknande procentandelar av patienterna i grupperna TDF-TDF och PLB-TDF (33,9 % respektive 34,5 %) upplevde HBeAG-serokonversion till och med vecka 192. Inga patienter i någon av behandlingsgrupperna hade haft HBeAG-serokonversion vid vecka 192. Svarsfrekvensen på behandling med tenofovirdisoproxil vid vecka 192 bibehölls för alla genotyper A, B och C (80–100 %) i TDF-TDF-gruppen. Vid vecka 192 observerades fortfarande en lägre svarsfrekvens hos patienter med genotyp D-infektion (77 %) men med en förbättring jämfört med resultaten från vecka 48 (55 %).

Tabell 9 sammanfattar data för bentäthet (BMD) från studie GS-US-174-0144.

Tabell 9: Utvärdering av bentäthet vid baseline, vecka 48 och vecka 192

	Baseline		Vecka 48			Vecka 192
	tenofovirdisoproxil	PLB	tenofovirdisoproxi - tenofovirdisoproxil l	PLB - tenofovirdisoproxil	tenofovirdisoproxil - tenofovirdisoproxil	PLB - tenofovirdisoproxil
Genomsnittlig (SD) BMD Z-poäng för ländryggen[a]	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)

	Baseline		Vecka 48			Vecka 192
	tenofovirdisoproxil	PLB	tenofovirdisoproxi - tenofovirdisoproxil I	PLB - tenofovirdisoproxil	tenofovirdisoproxil - tenofovirdisoproxil	PLB - tenofovirdisoproxil
Genomsnittlig (SD) förändring av BMD Z-poäng för ländryggen från baseline[a]	ej relevant	ej relevant	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Genomsnittlig (SD) BMD Z-poäng för helkropp[a]	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Genomsnittlig (SD) förändring av BMD Z-poäng för helkropp från baseline[a]	ej relevant	ej relevant	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulativ incidens ≥ 4 % minskning från baseline av BMD för ländryggen[a]	ej relevant	ej relevant	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativ incidens ≥ 4 % minskning från baseline av BMD för helkropp[a]	ej relevant	ej relevant	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Genomsnittlig ökning i % av BMD för ländryggen[b]	ej relevant	ej relevant	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Genomsnittlig ökning i % av BMD för helkropp	ej relevant	ej relevant	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

[a] Inga ytterligare patienter hade < 4 % minskning av BMD efter vecka 48.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Viread för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för hiv och kronisk hepatit B (information om pediatrisk användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Tenofovirdisoproxil är en vattenlöslig esterprodrug som *in vivo* snabbt övergår till tenofovir och formaldehyd.

Tenofovir omvandlas intracellulärt till tenofovirmonofosfat och till den aktiva komponenten tenofovirdifosfat.

Absorption
Efter oral administrering av tenofovirdisoproxil till hiv-infekterade patienter absorberas tenofovirdisoproxil snabbt och omvandlas till tenofovir. Administrering av flera doser av tenofovirdisoproxil tillsammans med föda till hiv-infekterade patienter gav för C_{max}, AUC och C_{min} för tenofovir medelvärdena (% CV) 326 (36,6%) ng/ml, 3 324 (41,2%) ng·timme/ml respektive 64,4 (39,4%) ng/ml. Maximala serumkoncentrationer av tenofovir har observerats i serum inom en timme efter intag på fastande mage och inom två timmar tillsammans med föda. Den orala biotillgängligheten av tenofovir efter administrering av tenofovirdisoproxil till fastande patienter var cirka 25%. Administrering av tenofovirdisoproxil tillsammans med en måltid med stort fettinnehåll ökade den orala biotillgängligheten, med en ökning i tenofovirs AUC med cirka 40% och C_{max} med cirka 14%. Efter den första dosen tenofovirdisoproxil till patienter som intagit föda sträckte sig medianvärdet för C_{max} i serum från 213 till 375 ng/ml. Administrering av tenofovirdisoproxil tillsammans med en lätt måltid hade dock ingen signifikant effekt på tenofovirs farmakokinetik.

Distribution
Efter intravenös administrering uppskattades distributionsvolymen vid steady-state av tenofovir till cirka 800 ml/kg. Efter oral administrering av tenofovirdisoproxil distribueras tenofovir till de flesta vävnader med högst koncentration i njure, lever och tarminnehåll (prekliniska studier). Tenofovirs proteinbindning *in vitro* var mindre än 0,7 och 7,2% till plasma respektive serumprotein vid en tenofovirkoncentration mellan 0,01 och 25 µg/ml.

Metabolism
In vitro-studier har visat att varken tenofovirdisoproxil eller tenofovir är substrat för CYP450-enzymerna. Dessutom, vid koncentrationer avsevärt högre (cirka 300 gånger) än de som observerats *in vivo*, hämmade inte tenofovir läkemedelsmetabolismen *in vitro*, förmedlad av någon av de viktigaste humana CYP450-isoformer som är involverade i läkemedelsmetabolism (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofovirdisoproxil hade vid en koncentration på 100 µmol/l ingen effekt på någon av CYP450-isoformerna, förutom CYP1A1/2, där en liten (6%) men statistiskt signifikant reduktion i metabolismen av CYP1A1/2-substrat observerades. Baserat på dessa data är det osannolikt att kliniskt relevanta interaktioner skulle inträffa som involverar tenofovirdisoproxil och läkemedel som metaboliseras av CYP450.

Eliminering
Tenofovir utsöndras främst via njurarna både via filtration och ett aktivt tubulärt transportsystem med cirka 70–80 % av den utsöndrade dosen oförändrad i urinen efter intravenös administrering. Total clearance har uppskattats till cirka 230 ml/timme/kg (cirka 300 ml/min). Njurclearance har uppskattats till cirka 160 ml/timme/kg (cirka 210 ml/min), vilket är högre än den glomerulära filtrationshastigheten. Detta indikerar

att aktiv tubulär utsöndring är en viktig del i elimineringen av tenofovir. Efter oral administrering är den slutgiltiga halveringstiden för tenofovir cirka 12–18 timmar.

Studier har etablerat att vägen för aktiv tubulär sekretion av tenofovir är inströmning till proximala tubulusceller av de renala transportörerna *human organic anion transporter (hOAT)* 1 och 3 och utströmning till urinen av multiläkemedelsresistent protein 4 (MRP 4).

Linjäritet/icke-linjäritet
Farmakokinetiken för tenofovir var oberoende av tenofovirdisoproxildosen vid dosintervallet 75 till 600 mg och påverkades inte av upprepad dosering vid någon dosnivå.

Kön
Den begränsade informationen om farmakokinetiken för tenofovir hos kvinnor visar inte på någon större könsskillnad.

Etnicitet
Farmakokinetik har inte särskilt studerats hos olika etniska grupper.

Pediatrisk population
Hiv-1: Farmakokinetiken i steady-state för tenofovir utvärderas hos 8 hiv-1-infekterade ungdomar (i åldern 12 till < 18 år) med kroppsvikt ≥ 35 kg och hos 23 hiv-1-infekterade barn i åldern 2 till < 12 år (se tabell10 nedan). Den exponering för tenofovir som uppnåddes hos dessa pediatriska patienter som fick dagliga orala doser av tenofovirdisoproxil 245 mg eller tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg kroppsvikt upp till en högsta dos på 245 mg var likartade de som uppnåddes hos vuxna som fick dagliga engångsdoser av tenofovirdisoproxil 245 mg.

Tabell 10: Genomsnittliga (± SD) farmakokinetiska parametrar för tenofovir enligt åldersgrupper för pediatriska patienter.

Dos och läkemedelsform	245 mg filmdragerad tablett 12 till < 18 år (n = 8)	6,5 mg/kg granulat 2 till < 12 år (n = 23)
Cmax (µg/ml)	0,38 ± 0,13	0,24 ± 0,13
AUCtau (µg·h/ml)	3,39 ± 1,22	2,59 ± 1,06

Kronisk hepatit B: Exponeringen för tenofovir i steady-state hos HBV-infekterade ungdomar (12 till < 18 år) som fick en daglig oral dos av tenofovirdisoproxil 245 mg var likartad den som uppnåddes hos vuxna som fick dagliga engångsdoser av tenofovirdisoproxil 245 mg.
Tenofovirexponeringen hos HBV-infekterade pediatriska patienter i åldern 2 till < 12 år som fick en oral daglig dos tenofovirdisoproxil på 6,5 mg/kg kroppsvikt (tablett eller granulat) upp till högst 245 mg, var likartad den exponering som uppnåddes hos hiv-1-infekterade pediatriska patienter i åldern 2 till < 12 år som fick en daglig dos tenofovirdisoproxil på 6,5 mg/kg upp till högst 245 mg.

Farmakokinetiska studier har inte utförts på barn under 2 år.

Nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiska parametrar för tenofovir bestämdes efter administrering av en engångsdos tenofovirdisoproxil 245 mg till 40 icke-hiv-och icke-HBV-infekterade vuxna patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion definierad enligt baseline kreatininclearance *(Creatinine Clearance, CrCl)* (normal njurfunktion när CrCl >80 ml/min; lätt nedsatt njurfunktion med CrCl = 50-79 ml/min; måttligt nedsatt njurfunktion med CrCl = 30-49 ml/min och svårt nedsatt njurfunktion med CrCl = 10-29 ml/min). Jämfört

med patienter med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för tenofovir (% CV) från 2 185 (12%)ng·timme/ml hos patienter med CrCl >80 ml/min till 3 064 (30%) ng·timme/ml, 6 009 (42%) ng·timme/ml respektive 15 985 (45%) ng·timme/ml hos patienter med lätt, måttlig och svår njurfunktionsnedsättning.

Farmakokinetiken för tenofovir hos vuxna patienter med kreatininclearance <10 ml/min som inte behandlas med hemodialys och hos patienter med ESRD som behandlas med peritonealdialys eller andra former av dialys har inte studerats.

Farmakokinetiken för tenovfovir hos pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats. Inga data är tillgängliga för att göra doseringsrekommendationer (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Nedsatt leverfunktion
En engångsdos av 245 mg tenofovirdisoproxil har givits till icke-hiv-och icke-HBV-infekterade vuxna patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion, definierad enligt Child-Pugh-Turcotte-skalan (CPT). Tenofovirs farmakokinetik ändrades inte väsentligt hos patienter med nedsatt leverfunktion, vilket tyder på att ingen dosjustering krävs hos dessa patienter. Medelvärdet (% CV) för tenofovirs C_{max} och $AUC_{0-\infty}$ var 223 (34,8%) ng/ml respektive 2 050 (50,8%) ng·timme/ml hos patienter med normal leverfunktion, jämfört med 289 (46,0%) ng/ml respektive 2 310 (43,5%) ng·timme/ml hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning och 305 (24,8%) ng/ml respektive 2 740 (44,0%) ng·timme/ml hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Intracellulär farmakokinetik
I icke-prolifierande humana perifera blodmonocyter (PBMC:er) var halveringstiden för tenofovirdifosfat cirka 50 timmar, medan halveringstiden för fytohemagglutinin-stimulerade PBMC:er var cirka 10 timmar.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa. Effekter sågs i studier avseende allmäntoxicitet hos råttor, hundar och apor vid exponeringar större än eller lika stora som klinisk exponering, inkluderar toxisk påverkan på njurar och skelett och en sänkning av fosfathalten i serum. Dessa effekter bedöms vara möjliga vid klinisk användning. Toxisk påverkan på skelettet diagnosticerades som osteomalaci (apor) och minskad mineraltäthet i skelettet (BMD) (råttor och hundar). Toxisk påverkan på skelettet hos unga vuxna råttor och hundar uppträdde vid exponeringar ≥ 5-gånger exponeringen hos pediatriska eller vuxna patienter; toxisk påverkan på skelettet uppträdde hos juvenila infekterade apor vid mycket höga exponeringar efter subkutan administrering (≥ 40-gånger exponeringen hos patienter). Fynden i studier på råtta och apa visade att det fanns en substansrelaterad minskning i tarmabsorption av fosfat med potentiell sekundär reduktion av BMD.

Gentoxicitetsstudier visade positiva resultat i muslymfomanalysen *in vitro*, tvetydiga resultat i en av de stammar som användes i Ames test och svagt positiva resultat i en UDS-test (*unscheduled DNA synthesis test*) på primära hepatocyter från råtta. Det var emellertid negativt i ett mikrokärntest på musbenmärg *in vivo*.

Orala karcinogenicitetsstudier på råtta och mus visade endast en låg förekomst av duodenala tumörer vid en extremt hög dos i mus. Dessa tumörer torde inte vara relevanta för människa.

Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar. Tenofovirdisoproxil reducerade emellertid viabilitet och vikt hos avkomma i peri-postnatala toxicitetsstudier vid maternellt toxiska doser.

Miljöriskbedömning
Den aktiva substansen tenofovirdisoproxil och dess huvudsakliga omvandlingsprodukter är beständiga i miljön.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning
Varje filmdragerad tablett innehåller 163 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 104 mg laktos (som monohydrat).

Förteckning över hjälpämnen
Tablettkärna
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat (E572)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Pregelatiniserad stärkelse

Filmdragering
Glyceroltriacetat (E1518)
Hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)

Hållbarhet, förvaring och hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 163 mg Vita, runda, filmdragerade tabletter, 10,7 mm i diameter präglade på ena sidan med ”GSI” och på andra sidan med ”200”
30 tablett(er) burk (fri prissättning), EF