

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Tenofovir disoproxil STADA 245 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 245 mg tenofovirdisoproxil (som succinat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 105 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusblå, mandelformade, filmdragerade tabletter med dimensionerna ca 17,0 mm x 10,5 mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hiv-1-infektion

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg filmdragerade tabletter är avsedda att användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv-1-infekterade vuxna.

Hos vuxna baseras den påvisade fördelen med tenofovir vid hiv-1-infektion på resultat från en studie med tidigare obehandlade patienter, inklusive patienter med hög virusmängd (>100 000 kopior/ml) och studier där tenofovir gavs som tillägg till en stabil bakgrundsterapi (huvudsakligen trippelbehandling) till patienter med tidig virologisk terapivikt (<10 000 kopior/ml, där majoriteten av patienterna hade <5 000 kopior/ml) vilka tidigare behandlats med antiretrovirala medel.

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg filmdragerade tabletter är även avsedda för behandling av hiv-1-infekterade ungdomar, med NRTI-resistens eller toxiciteter som utesluter behandling med första linjens substanser, i åldern 12 till <18 år.

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

Hepatit B-infektion

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg filmdragerade tabletter är avsedda för behandling av kronisk hepatit B hos vuxna med:

- kompenserad leversjukdom, med tecken på aktiv virusreplikation, varaktigt förhöjd alaninaminotransferasnivå (ALAT) i serum och histologiska tecken på aktiv inflammation och/eller fibros (se avsnitt 5.1).
- tecken på lamivudinresistent hepatit B-virus (se avsnitt 4.8 och 5.1).
- dekompenenserad leversjukdom (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg filmdragerade tabletter är avsedda för behandling av kronisk hepatit B hos ungdomar 12 till <18 år med:

- kompenserad leversjukdom och tecken på immunaktiv sjukdom, dvs. aktiv virusreplikation, varaktigt förhöjd nivå av ALAT i serum och histologiska tecken på aktiv inflammation och/eller fibros (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av Tenofovir disoproxil Stada för behandling av hiv eller för behandling av kronisk hepatit B är 245 mg (en tablett) en gång dagligen som tas oralt i samband med föda.

Kronisk hepatit B

Optimal behandlingsduration är okänd. Utsättande av behandling kan övervägas enligt följande:

- Hos HBeAg-positiva patienter utan cirros skall behandling ges i minst 6-12 månader efter bekräftad HBe-serokonversion (HBeAg-förlust och HBV-DNA-förlust med anti-HBe-detektion) eller tills HBs-serokonversion eller till dess att effekten går förlorad (se avsnitt 4.4). Serum-ALAT och HBV-DNA-nivåer skall kontrolleras regelbundet efter utsättande av behandling för att upptäcka eventuellt sent virologiskt recidiv.
- Hos HBeAg-negativa patienter utan cirros skall behandling ges minst tills HBs-serokonversion eller till dess att effektförlust påvisas. Vid långvarig behandling i mer än 2 år rekommenderas regelbundna bedömningar för att bekräfta att den valda behandlingen fortfarande är lämplig för patienten.

Pediatrik population

Hiv-1: Hos ungdomar i åldern 12 till <18 år som väger ≥ 35 kg är den rekommenderade dosen av Tenofovir disoproxil Stada 245 mg (en tablett) en gång dagligen som tas oralt i samband med föda (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Reducerad dos av tenofovirdisoproxil används för behandling av hiv-1-infekterade pediatrika patienter i åldern 2 till <12 år. Eftersom Tenofovir disoproxil Stada endast finns tillgänglig som 245 mg filmdragerade tabletter, är det inte lämpligt för användning till pediatrika patienter i åldern 2 till <12 år. Andra lämpliga formuleringar kan finnas tillgängliga.

Säkerhet och effekt för tenofovirdisoproxil för hiv-1-infekterade barn under 2 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Kronisk hepatit B: Hos ungdomar i åldern 12 till <18 år som väger ≥ 35 kg är den rekommenderade dosen av Tenofovir disoproxil Stada 245 mg (en tablett) en gång dagligen som tas oralt i samband med föda (se avsnitt 4.8 och 5.1). Optimal behandlingsduration är för närvarande okänd.

Säkerhet och effekt för tenofovirdisoproxil för barn med kronisk hepatit B i åldern 2 till <12 år eller som väger <35 kg har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Missad dos

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

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

Särskilda populationer

Äldre

Data saknas för att ge en dosrekommendation för patienter över 65 år (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Tenofovir elimineras genom renal utsöndring och exponeringen för tenofovir ökar hos patienter med renal dysfunktion.

Vuxna

Det finns begränsade data om tenofovirdisoproxilens säkerhet och effekt hos vuxna patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min) och långsiktiga säkerhetsdata har inte utvärderats för lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min). Hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion skall därför tenofovirdisoproxil endast användas om den potentiella fördelen med behandlingen anses väga tyngre än den potentiella risken. Dosintervalljusteringar rekommenderas för vuxna patienter med kreatininclearance <50 ml/min.

Lätt njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 50-80 ml/min)

Begränsade data från kliniska studier stödjer dosering en gång om dagen av 245 mg tenofovirdisoproxil till patienter med lätt njurfunktionsnedsättning.

Måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 30-49 ml/min)

Om administrering av en lägre dos inte är möjlig kan förlängda dosintervall med 245 mg filmdragerade tabletter användas. Administrering av 245 mg tenofovirdisoproxil var 48:e timme kan användas baserat på modulering av farmakokinetiska singeldos-data hos hiv-negativa och icke HBV-infekterade försökspersoner med varierande grad av njurfunktionsnedsättning, inklusive hemodialyskrävande kronisk njursvikt, men har inte bekräftats i kliniska studier. Det kliniska behandlingssvaret och njurfunktionen skall därför övervakas noggrant hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min) och hemodialyspatienter

Om administrering av en lägre dos inte är möjligt, och om det inte finns något behandlingsalternativ kan förlängda dosintervall med 245 mg filmdragerade tabletter användas enligt följande:

Svår njurfunktionsnedsättning: 245 mg tenofovirdisoproxil kan administreras var 72:a-96:e timme (dosering två gånger i veckan).

Hemodialyspatienter: 245 mg tenofovirdisoproxil kan administreras var 7:e dag efter fullföljd hemodialysomgång*.

Dessa dosintervalljusteringar har inte bekräftats i kliniska studier. Simulationer tyder på att det förlängda dosintervallet med tenofovir 245 mg filmdragerade tabletter inte är optimalt och kan leda till ökad toxicitet och möjligen inadekvat svar. Det kliniska behandlingssvaret och njurfunktionen skall därför övervakas noggrant (se avsnitt 4.4 och 5.2).

* I allmänhet dosering en gång per vecka utgående från tre hemodialysomgångar per vecka à cirka 4 timmar vardera eller efter 12 timmar av kumulativ hemodialys.

Inga dosrekommendationer kan ges för patienter som inte får hemodialys och som har kreatininclearance <10 ml/min.

Pediatrik population

Användning av tenofovirdisoproxil rekommenderas inte för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Om behandlingen med tenofovir sätts ut hos patienter med kronisk hepatit B med eller utan samtidig hiv-infektion, skall dessa patienter övervakas noggrant avseende exacerbation av hepatit (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Tenofovir disoproxil Stada tabletter ska tas en gång dagligen oralt i samband med föda.

För patienter som har svårt att svälja filmdragerade tabletter kan Tenofovir disoproxil Stada 245 mg filmdragerade tabletter i undantagsfall krossas och sedan dispergeras i åtminstone 100 ml vatten, apelsinjuice eller druvjuice och drickas omedelbart.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Hiv-antikroppstest skall erbjudas alla HBV-infekterade patienter innan behandling med tenofovirdisoproxil inleds (se nedan *Samtidig infektion med hiv-1 och hepatit B*).

Hiv-1

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Kronisk hepatit B

Patienter 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 iaktas.

Samtidig administrering av andra läkemedel

- Tenofovir disoproxil Stada skall inte administreras samtidigt med andra läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.
- Tenofovir disoproxil Stada skall inte administreras samtidigt med adefovirdipivoxil.
- Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin rekommenderas inte.
- Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40-60 %, vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.5). Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin i en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av CD4-celldatalet, möjligen beroende på en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin given samtidigt med tenofovirdisoproxil har associerats med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapivikt för flera testade kombinationer för behandling av hiv-1-infektion.

Trippelbehandling med nukleosider/nukleotider

Man har rapporterat en hög frekvens av virologisk terapivikt 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 4.8).

Kontroll av njurarna

Det rekommenderas att kreatininclearance beräknas för alla patienter innan behandling med tenofovirdisoproxil sätts in och att njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) 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 är <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller om kreatininclearance har minskat till <50 ml/min hos vuxna patienter som får tenofovirdisoproxil bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Man bör också överväga att avbryta behandling med tenofovirdisoproxil hos vuxna patienter med kreatininclearancesänkning till < 50 ml/min eller serumfosfatsänkning till <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). 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 tenofoviridisoproxil och som har riskfaktorer för renal dysfunktion. Om tenofoviridisoproxil administreras samtidigt med ett NSAID bör njurfunktionen på ett övervakas adekvat sätt.

En högre risk för nedsatt njurfunktion har rapporterats hos patienter som får tenofoviridisoproxil i kombination med en ritonavir- eller kobicistatbostrad proteashämmare. Noggrann övervakning av njurfunktionen krävs hos dessa patienter (se avsnitt 4.5). Hos patienter med renala riskfaktorer bör samtidig administrering av tenofoviridisoproxil med en bostrad proteashämmare utvärderas omsorgsfullt.

Tenofoviridisoproxil 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 4.5).

Nedsatt njurfunktion

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

Vuxna patienter med kreatininclearance <50 ml/min, inklusive hemodialyspatienter

Det finns begränsade data om tenofoviridisoproxil's säkerhet och effekt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Därför skall tenofoviridisoproxil endast användas om den potentiella fördelen med behandlingen anses väga tyngre än den potentiella risken. Tenofoviridisoproxil rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) och patienter som behöver hemodialys. Om det inte finns något behandlingsalternativ, måste dosintervallet justeras och njurfunktionen skall övervakas noggrant (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Effekter på skelettet

I en 144-veckors kontrollerad klinisk studie på hiv-infekterade patienter, som jämförde tenofoviridisoproxil med stavudin i kombination med lamivudin och efavirenz hos vuxna patienter som tidigare inte behandlats med antiretrovirala medel, observerades små minskningar av skelettets mineraltäthet (*bone mineral density*, BMD) i höften och i ryggraden i båda behandlingsgrupperna. Minskningarna av BMD i ryggraden och förändringarna i skelettbiomarkörer från baseline var signifikant större vid vecka 144 hos den grupp som fick tenofoviridisoproxil. Minskningarna av BMD i höften var signifikant större i den här gruppen fram till vecka 96. Under de 144 veckorna förelåg emellertid ingen ökad risk för frakturer och inga tecken på kliniskt relevanta skelettabnormiteter.

I andra studier (prospektiva och tvärstudier) förekom de mest uttalade minskningarna av BMD hos patienter som behandlats med tenofoviridisoproxil som en del av en regim som innehöll en bostrad proteashämmare. Alternativa behandlingsregimer ska övervägas för patienter med osteoporos och hög risk för frakturer.

Skelettabnormiteter (som i sällsynta fall bidrar till frakturer) kan vara associerade med proximal renal tubulopati (se avsnitt 4.8).

Om skelettabnormitet misstänks eller påvisas bör lämplig specialist konsulteras.

Effekter på njurarna och skelettet hos den pediatrika 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 pediatrika patienter i åldern 2 till < 12 år i den kliniska studien GS-US-104-0352 (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Kontroll av njurarna

Njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) bör utvärderas före behandling och kontrolleras under behandling på samma sätt som hos vuxna (se ovan).

Hantering av njurarna

Om serumfosfatvärdet bekräftas vara < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos pediatrika patienter som får tenofoviridisoproxil bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Om njurabnormitet misstänks eller påvisas bör en nefrolog konsulteras för att ta ställning till om behandlingen med tenofoviridisoproxil ska avbrytas.

Man bör också överväga att avbryta behandlingen med tenofoviridisoproxil vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

Samtidig administrering och risk för njurtoxicitet

Samma rekommendationer som för vuxna gäller (se ovan).

Nedsatt njurfunktion

Användning av tenofoviridisoproxil rekommenderas inte för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Behandling med tenofoviridisoproxil skall inte sättas in hos pediatrika patienter med njurfunktionsnedsättning och skall sättas ut hos pediatrika patienter som utvecklar njurfunktionsnedsättning under behandling med tenofoviridisoproxil.

Effekter på skelettet

Tenofovir kan orsaka en minskning av BMD. Det är för närvarande inte känt vilka effekter tenofoviridisoproxil-associerade förändringar av BMD har på den långsiktiga skeletthälsan och den framtida risken för frakturer (se avsnitt 5.1).

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

Leversjukdom

Data om säkerhet och effekt är mycket begränsade för levertransplanterade patienter.

Det finns begränsade data om säkerhet och effekt med tenofoviridisoproxil hos HBV-infekterade patienter med dekompenenserad leversjukdom som har en Child-Pugh-Turcotte-poäng (CPT) > 9. Dessa patienter kan löpa större risk att drabbas av allvarliga biverkningar i levern eller njurarna. Därför skall hepatobiliära och renala parametrar kontrolleras noga hos denna patientpopulation.

Exacerbationer av hepatit

Uppblossning vid behandling: Spontana exacerbationer vid kronisk hepatit B är relativt vanliga och karakteriseras av övergående förhöjning av serum-ALAT. Efter insättandet av antiviral behandling kan serum-ALAT stiga hos vissa patienter (se avsnitt 4.8). Hos patienter med kompenserad leversjukdom åtföljs vanligen en sådan förhöjning av serum-ALAT inte av en förhöjning av bilirubinkoncentrationen i serum eller leverdekomensation. Patienter med cirros kan löpa större risk för leverdekomensation efter en hepatitexacerbation och skall därför övervakas noggrant under behandling.

Uppblossning efter utsättande av behandling: Akut exacerbation av hepatit har även rapporterats hos patienter efter utsättande av 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 skall övervakas med upprepade kliniska och laboratoriemässiga kontroller under minst 6 månader efter utsättande av hepatit B-behandling. Vid behov kan det vara motiverat att återuppta hepatit B-behandling. Hos patienter med framskriden leversjukdom eller cirros rekommenderas inte utsättande av behandling eftersom hepatitexacerbation efter behandling kan leda till leverdekomensation.

Leverexacerbationer är särskilt allvarliga och leder ibland till döden hos patienter med dekomenserad 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, skall tenofovirdisoproxil endast användas som komponent i en lämplig antiretroviral kombinationsregim hos 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 skall emellertid noteras att ALAT-förhöjning kan ingå som del i sänkningen av HBV under behandling med tenofovir, se ovan *Exacerbationer av hepatit*.

Användning med vissa antivirala medel mot hepatit C

Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil med ledipasvir/sofosbuvir 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 för tenofovirdisoproxil i samband med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare har inte fastställts. De eventuella riskerna och fördelarna som är förenade med samtidig administrering av ledipasvir/sofosbuvir med tenofovirdisoproxil givna tillsammans med en förstärkt hiv-proteashämmare (t.ex. atazanavir eller darunavir) bör tas under övervägande, särskilt hos patienter som löper ökad risk för renal dysfunktion. Patienter som får ledipasvir/sofosbuvir samtidigt med tenofovirdisoproxil och en förstärkt 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. Lipidrubbingar 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 postnalt; 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 biverkningar 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 antiretroviral kombinationsterapi (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 skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats förekomma i miljöer med immunreakivering; men den rapporterade tiden till debut är mer varierande och dessa händelser kan uppstå många månader efter att behandling satts in.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, 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.

Äldre

Tenofovirdisoproxil har inte studerats hos patienter över 65 år. Det är mer sannolikt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion, och försiktighet bör därför iaktas vid behandling av äldre patienter med tenofovirdisoproxil.

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg filmdragerade tabletter innehåller laktos. Därför bör patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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

Tenofovir disoproxil Stada skall inte administreras samtidigt med andra läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil och tenofoviralafenamid.

Tenofovir disoproxil Stada skall inte administreras samtidigt med adefovirdipivoxil.

Didanosin

Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och tabell 1).

Läkemedel som elimineras via njurarna

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

Användning av tenofoviridisoproxil 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 4.4).

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

Övriga interaktioner

Interaktioner mellan tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoproxil
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Antiretrovirala läkemedel		
Proteashämmare		
Atazanavir/ Ritonavir (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen skall övervakas noggrant (se avsnitt 4.4)
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ingen signifikant effekt på farmakokinetiska parametrar för lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen skall övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir	Darunavir:	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
(300/100 b.i.d./300 q.d.)	Ingen signifikant effekt på farmakokinetiska parametrar för darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen skall övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
NRTI		
Didanosine	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40-60 %, vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar. Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin i en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av CD4-celldatalet, möjligen beroende på en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin given samtidigt med tenofovirdisoproxil har associerats med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapivikt för flera testade kombinationer för behandling av hiv-1-infektion.	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovirdisoproxil skall inte administreras samtidigt med adefovirdipivoxil (se avsnitt 4.4)
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och entecavir ledde inte till några signifikanta farmakokinetiska interaktioner.
Virushämmande medel mot hepatit C-virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) +	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C _{max} : ↑ 68 %	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovirdisoproxil,

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/300 mg q.d.) ¹	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 % Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47 % C _{min} : ↑ 47 %	ledipasvir/sofosbuvir och atazanavir/ritonavir kan 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 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/300 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:	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och darunavir/ritonavir kan 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.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %</p>	Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	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 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔</p>	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
	C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 %	Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/300 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.

Studier utförda med andra läkemedel

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

Tenofovirdisoproxil måste tas tillsammans med föda, eftersom föda ökar biotillgängligheten av tenofovir (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300-1 000 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller foster/neonatal toxicitet associerad med tenofovirdisoproxil. Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Användning av tenofovirdisoproxil kan övervägas under graviditet om det är nödvändigt.

Amning

Det har visats att tenofovir utsöndras i bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av tenofovir på nyfödda/spädbarn. Tenofovir disoproxil Stada ska därför inte användas under amning. Generellt sett, bör hiv- och HBV-infekterade kvinnor enligt rekommendation inte amma sina spädbarn för att undvika överföring av hiv och HBV till barnet.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Hiv-1 och hepatit B: Hos patienter som behandlas med tenofovirdisoproxil har sällsynta fall av nedsatt njurfunktion, njursvikt och proximal renal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) som ibland leder till skelettanomalier (som i sällsynta fall bidrar till frakturer) rapporterats. Övervakning av njurfunktionen rekommenderas för patienter som får tenofovir (se avsnitt 4.4).

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.

Samtidig administrering av tenofovir och didanosin rekommenderas inte eftersom den resulterar i en ökad risk för biverkningar (se avsnitt 4.5). Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats (se avsnitt 4.4).

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

Akut exacerbation av hepatit har rapporterats hos patienter på behandling liksom hos patienter efter utsättande av hepatit B-behandling (se avsnitt 4.4).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Bedömningen av biverkningar av tenofoviridisoproxil 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 patienter som behandlades med tenofoviridisoproxil (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 patienter behandlades med tenofoviridisoproxil 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 erfarenhet från två dubbelblinda, jämförande, kontrollerade studier i vilka 641 vuxna patienter med kronisk hepatit B och kompenserad leversjukdom fick behandling med tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil. Efter initial minskning med ungefär -4,9 ml/min (vid användning av Cockcroft-Gault-ekvationen) eller -3,9 ml/min/1,73 m² (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 tenofoviridisoproxil, -1,41 ml/min per år (vid användning av Cockcroft-Gault-ekvationen) och -0,74 ml/min/1,73 m² per år (vid användning av MDRD-ekvationen).

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

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

I denna population med dekompenenserad leversjukdom var dödsfallsfrekvensen vid vecka 168 13 % (6/45) i gruppen som fick tenofoviridisoproxil, 11 % (5/45) i gruppen som fick emtricitabin plus tenofoviridisoproxil och 14 % (3/22) i gruppen som fick entecavir. Frekvensen hepatocellulärt karcinom var 18 % (8/45) i gruppen som fick tenofoviridisoproxil, 7 % (3/45) i gruppen som fick emtricitabin plus tenofoviridisoproxil 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 4.4).

Patienter med lamivudinresistent kronisk hepatit B: Inga nya biverkningar mot tenofoviridisoproxil identifierades i en randomiserad, dubbelblind studie (GS-US-174-0121) i vilken 280 lamivudinresistent patienter fick behandling med tenofoviridisoproxil (n = 141) eller emtricitabin/tenofoviridisoproxil (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* ($\geq 1/10$), *vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *mindre vanliga* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) eller *sällsynta* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

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

Frekvens	Tenofoviridisoproxil
<i>Metabolism och nutrition:</i>	
Mycket vanliga:	hypofosfatemi ¹
Mindre vanliga:	hypokalemi ¹
Sällsynta:	laktacidosis
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Mycket vanliga:	yrsel
Vanliga:	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Mycket vanliga:	diarré, kräkning, illamående
Vanliga:	buksmärta, uppsvälld buk, flatulens
Mindre vanliga:	pankreatit
<i>Lever och gallvägar:</i>	
Vanliga:	förhöjda transaminaser
Sällsynta:	leversteatos, hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Mycket vanliga:	hudutslag
Sällsynta:	angioödem
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv:</i>	
Mindre vanliga:	rabdomyolys ¹ , muskelsvaghet ¹
Sällsynta:	osteomalaci (manifesterad som skelettsmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer) ^{1, 2} , myopati ¹
<i>Njurar och urinvägar:</i>	
Mindre vanliga:	förhöjda kreatinivärden, proximal renal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom)
Sällsynta:	akut njursvikt, njursvikt, akut tubulär nekros, nefrit (inklusive akut interstitiell nefrit) ² , nefrogen diabetes insipidus
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:</i>	
Mycket vanliga:	asteni
Vanliga:	trötthet

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).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hiv-1 och hepatit B:

Nedsatt njurfunktion

Eftersom tenofovir kan orsaka njurskada rekommenderas övervakning av njurfunktionen (se avsnitt 4.4 och 4.8 *Sammanfattning av säkerhetsprofil*). 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 4.4).

Hiv-1:

Interaktion med didanosin

Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin rekommenderas inte eftersom den resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40-60 %, vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.5). Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdom (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats men den rapporterade tiden till debut är mer varierande och dessa händelser kan uppstå många månader efter behandling satts in (se avsnitt 4.4).

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 4.4).

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. ALAT-förhöjning under behandling hade en mediantid till debut på 8 veckor, försvann vid fortsatt behandling och var, hos majoriteten av fallen, associerad med en sänkning med ≥ 2 log

10 kopior/ml av den virusmängd som föregick eller sammanföll med ALAT-förhöjningen. Regelbunden kontroll av leverfunktionen rekommenderas under behandling (se avsnitt 4.4).

Exacerbationer av hepatit efter utsättande av behandling

Hos HBV-infekterade patienter har kliniska och laboratoriemässiga exacerbationer av hepatit uppträtt efter utsättande av HBV-behandling (se avsnitt 4.4).

Pediatrik 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 pediatrika 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 5.1). De biverkningar som observerades hos pediatrika patienter som fått behandling med tenofovirdisoproxil överensstämde med dem som observerades i kliniska studier av tenofovirdisoproxil hos vuxna (se avsnitt 4.8 *Sammanfattning av biverkningar i tabellform* och 5.1).

Minskningar av BMD har rapporterats hos pediatrika 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 4.4 och 5.1).

I studie GS-US-104-0352 avbröt 4 av 89 pediatrika patienter som exponerats för tenofovirdisoproxil (medianexponering för tenofovirdisoproxil 312 veckor) på grund av biverkningar som överensstämmer med renal tubulopati. Sju patienter hade uppskattade värden för glomerulär filtrationshastighet (GFR) mellan 70 och 90 ml/min/1,73 m². Av dessa fick två 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. De biverkningar som observerades hos ungdomar som behandlades med tenofovirdisoproxil överensstämde med de som observerades i kliniska studier av tenofovirdisoproxil hos vuxna (se avsnitt 4.8 *Sammanfattning av biverkningar i tabellform* och 5.1).

Minskningar av BMD har observerats hos HBV-infekterade ungdomar. De BMD Z-poäng som observerades hos patienter som fick tenofovirdisoproxil var lägre än de som observerades hos patienter som fick placebo (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Andra särskilda populationer

Äldre

Tenofovirdisoproxil har inte studerats hos patienter över 65 år. Det är mer sannolikt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion, och försiktighet bör därför iaktas vid behandling av äldre patienter med tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom tenofovirdisoproxil kan orsaka njurtoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med tenofovir (se avsnitt 4.2,

4.4 och 5.2). Användning av tenofovirdisoproxil rekommenderas inte för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom

Om överdosering inträffar måste man övervaka patienten vad gäller tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8 och 5.3) och tillämpa understödande 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.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Virushämmande medel för systemiskt bruk; omvända transkriptashämmare av nukleosid- och nukleotidtyp, ATC-kod: J05AF07

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Tenofovirdisoproxilsuccinat är succinatsaltet 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 deoxyribonukleotidssubstratet 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 laborierstammen hiv-1_{IIIB} av vildtyp är 1–6 $\mu\text{mol/l}$ i lymfoida cellinjer och 1,1 $\mu\text{mol/l}$ 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 4.4). 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/mm³, genomsnittlig baseline plasma hiv-1-RNA-nivå var 3,4 log₁₀ 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 log₁₀ plasma hiv-1-RNA-nivåer (DAVG₂₄) -0,03 log₁₀ kopior/ml och -0,61 log₁₀ 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 (DAVG₂₄) för CD4-tal (+13 celler/mm³ för tenofovirdisoproxil 245 mg mot -11 celler/mm³ för placebo, p-värde = 0,0008). Den antivirala responsen på tenofovirdisoproxil varade 48 veckor (DAVG₄₈ var -0,57 log₁₀ 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/mm³, genomsnittlig baseline plasma hiv-1-RNA-nivå var 4,91 log₁₀ kopior/ml, 19 % av patienterna hade symptomatisk 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 log₁₀ kopior/ml; +169 och 167 celler/mm³ 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 log₁₀ kopior/ml; +263 och +283 celler/mm³ 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 viruset. 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. EC₅₀-värdena för tenofovir låg i intervallet från 0,14 till 1,5 µmol/l, med CC50-värden (50 % cytotoxicitetskoncentration) > 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- och 3,4-faldig den 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- och 6,9-faldig den hos vildtypviruset. HBV-stammar som uttryckte de adefovir-associerade resistensmutationerna rtA181V och rtN236T visade en mottaglighet för tenofovir som var mellan 2,9- och 10-faldig den hos vildtypviruset. Virus innehållande mutationen rtA181T förblev mottagliga för tenofovir med EC₅₀-värden som var 1,5-faldiga den hos vildtypviruset.

Klinisk effekt och säkerhet

Den påvisade fördelen med tenofovirdisoproxil vid kompenserad och dekompenenserad 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. Fördel 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-veckorsresultaten 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 fullständigt svar (definierat som HBV-DNA-nivå <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) 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	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir- dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir- disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir- dipivoxil 10 mg n = 90
Fullständigt svar (%) a	71*	49	67*	12
Histologi Histologiskt svar (%) b	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 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Normaliserat ALAT ^d	76	77	68*	54
Serologi (%) HBeAg-förlust/ serokonversion HBsAg-förlust/ serokonversion	Ej relevant 0/0	Ej relevant 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

* p-värde mot adefovirdipivoxil <0,05.

^a Fullständigt svar definierat som HBV-DNA-nivå <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 i 48 veckor (antingen tenofovirdisoproxil 245 mg eller adefovirdipivoxil 10 mg) utan behandlingsavbrott över till öppen behandling med tenofovirdisoproxil. 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/	n/a 0/0	n/a 0/0	n/a 0/0	n/a 0/0	n/a 0/0	n/a 1/1 ⁿ	n/a 0/0	n/a 0/0	n/a 0/0	n/a 0/0 ^k	n/a 1/1 ⁿ	n/a 1/1 ⁿ

serokonversion HBsAg-förlust/ serokonversion												
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

^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 tenofoviridisoproxil följdes av 48 veckors öppen behandling.

^c 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 48 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

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

^e 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 96 veckors öppen behandling.

^f 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 96 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

^g 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 144 veckors öppen behandling.

^h 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 144 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

ⁱ 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 192 veckors öppen behandling.

^j 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 192 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

^k En patient i denna grupp blev HBsAg-negativ för första gången, när denne besöktes 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 tenofoviridisoproxil följdes av 240 veckors öppen behandling.

^m 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 240 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

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 tenofoviridisoproxil (KM-TDF).

^o 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 336 veckors öppen behandling.

^p 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 336 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

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	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoxil 10 mg med övergång till tenofoviridisoproxil 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-D NA (%) < 400 kopior/ ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normali serat ALAT^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serolog i (%) HBeAg- förlust/ seroko nversio n HBsAg- förlust/ seroko nversio n	26/23 5/4	29/23 8/6 ^g	34/25 11/8 ^g	38/30 11/8 ^l	37/25 12/8 ^l	30/20 15/12 ¹	24/20 6/5	33/26 8/7 ^g	36/30 8/7 ^g	38/31 10/10 ^l	40/31 11/10 ^l	35/24 13/11 ¹

^a Baserat på LTE-analys (*Long Term Evaluation*-algoritmen) - 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 tenofoviridisoproxil följdes av 48 veckors öppen behandling.

^c 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 48 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

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

^e 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 96 veckors öppen behandling.

^f 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 96 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

^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 tenofoviridisoproxil (KM-ITT).

^h 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 144 veckors öppen behandling.

ⁱ 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 144 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

^j 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 192 veckors öppen behandling.

^k 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 192 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

^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 tenofoviridisoproxil (KM-TDF).

^m 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 240 veckors öppen behandling.

ⁿ 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 240 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

^o 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 336 veckors öppen behandling.

^p 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 336 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

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)	
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg med övergång till tenofovir-disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir-disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg med övergång till tenofovir-disoproxil 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 tenofoviridisoproxil följdes av upp till 192 veckors öppen behandling.

^d 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av upp till 192 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

Erfarenhet hos patienter med samtidig hiv-infektion som tidigare behandlats med lamivudin

I en randomiserad, 48-veckors, dubbelblind, kontrollerad studie av tenofoviridisoproxil 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 log₁₀ kopior/ml (n = 27). Hos de patienter för vilka det fanns

48-veckorsdata var behandlingen med tenofoviridisoproxil 245 mg associerad med en genomsnittlig förändring av serum-HBV-DNA från baseline på -5,74 log₁₀ 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 hos tenofoviridisoproxil 245 mg eller tenofoviridisoproxil 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 \geq 1 000 kopior/ml) när de fick adefovirdipivoxil 10 mg i över 24 veckor. Vid baseline hade 57 % av patienterna som randomiserades till tenofoviridisoproxil mot 60 % av patienterna som randomiserades till gruppen som behandlades med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil tidigare behandlats med lamivudin. Vid vecka 24 hade behandling med tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil (p = 0,672). Dessutom hade 55 % (29/53) av patienterna som behandlades med tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil (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 tenofoviridisoproxil. Långtidsstudier för att utvärdera fördel/risk med dubbelbehandling med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil hos patienter infekterade med enbart HBV pågår.

Erfarenhet hos patienter med dekompenenserad leversjukdom vid 48 veckor (studie GS-US-174-0108)

Studie GS-US-174-0108 är en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie som utvärderar säkerheten och effekten med tenofoviridisoproxil (n = 45), emtricitabin plus tenofoviridisoproxil (n = 45) och entecavir (n = 22) hos patienter med dekompenenserad leversjukdom. I den arm som behandlades med tenofoviridisoproxil hade patienterna en genomsnittlig CPT-poäng på 7,2, genomsnittligt HBV-DNA på 5,8 log₁₀ 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 ko-primära effektmått för säkerhet var avbrott på grund av en biverkning och bekräftad höjning av serumkreatinin \geq 0,5 mg/dl eller bekräftad serumfosfat <2 mg/dl.

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

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

Table 7: Säkerhets- och effektparametrar hos dekompenenserade patienter vid vecka 48

Studie 174-0108			
Parameter	Tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg eller 1 mg) n = 22
Tolerabilitetssvikt (permanet avbrott av studieläkemedlet på grund av en biverkning som uppträder under	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)

behandling) n (%) ^a			
Bekräftad höjning av serumkreatinin ≥ 0.5 mg/dl från baseline eller bekräftad 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 tenofovirarmen mot entecavirarmen = 0,622,

^b p-värde för jämförelse av kombinerad tenofovirarmen mot entecavirarmen = 1,000.

Erfarenhet av behandling efter 48 veckor i studie GS-US-174-0108

Användande 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 $\geq 1\ 000$ IE/ml), och genotypiska tecken på lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rtL180M). Bara fem patienter hade adefovir-associerade resistensmutationer vid baseline. 141 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 log₁₀ kopior/ml och genomsnittligt ALAT var 79 E/l.

Efter 240 veckors behandling hade 117 av 141 patienter (83 %) randomiserade till tenofovirdisoproxil 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 %) 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 tenofoviridisoproxil upplevde HBsAg-förlust vid vecka 240, men inte serokonversion mot anti-HBs. Fem patienter randomiserad till emtricitabin plus tenofoviridisoproxil upplevde HBsAg-förlust, 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 tenofoviridisoproxil och sedan gick över till öppen behandling med tenofoviridisoproxil utvärderades för genotypiska förändringar i HBV-polymeras från baseline. Genotypiska utvärderingar genomfördes 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. Dessa utvärderingar, visade ingen utveckling av mutationer associerade med resistens mot tenofoviridisoproxil hos patienter som behandlats med tenofoviridisoproxil monoterapi.

Tvåhundra femton HBeAg-negativa (GS-US-174-0102, n = 125) och HBeAg-positiva (GS-US-174-0103, n = 90) patienter som initialt randomiserades till dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil och sedan gick över till öppen behandling med tenofoviridisoproxil 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. Dessa utvärderingar, visade ingen utveckling av mutationer associerade med resistens mot tenofoviridisoproxil hos patienter som behandlats med tenofoviridisoproxil monoterapi.

I studie GS-US-174-0108 fick 45 patienter (inklusive 9 patienter med resistensmutationer mot lamivudin och/eller adefovirdipivoxil vid baseline) tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil identifierades i dessa isolat. Genotypisk analys gjordes för 5 patienter i den behandlingsarm som fick tenofoviridisoproxil även efter vecka 48. Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofoviridisoproxil identifierades hos dessa patienter.

I studie GS-US-174-0121 fick 141 patienter med resistenssubstitutioner mot lamivudin vid baseline tenofoviridisoproxil i upp till 240 veckor. Kumulativt upplevde 4 patienter en viremisk episod (HBV-DNA > 400 kopior/ml) vid den tidpunkt de senast fick tenofoviridisoproxil. Bland dem fanns det sekvensdata från parade HBV-isolat vid baseline och under behandling var tillgängliga för 2 av 4 patienter. Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofoviridisoproxil identifierades i dessa isolat. I en pediatrik studie (GS-US-174-0115), fick 52 patienter (inklusive 6 patienter med resistensmutationer mot lamivudin vid baseline) inledningsvis blind behandling med tenofoviridisoproxil i upp till 72 veckor och 51/52 patienter bytte sedan till öppen behandling med tenofoviridisoproxil (TDF-TDF-gruppen). Genotypiska utvärderingar utfördes på alla patienter inom gruppen med 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). 54 patienter (inklusive 2 patienter med resistensmutationer mot lamivudin vid baseline) fick inledningsvis blind behandling med placebo i 72 veckor och 52/54 patienter bytte därefter till tenofoviridisoproxil (PLB-TDF-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 tenofoviridisoproxil identifierades i dessa isolat.

Pediatrik population

Hiv-1: I studie GS-US-104-0321 behandlades 87 hiv-1-infekterade, tidigare behandlade ungdomar i åldern 12 till <18 år med tenofoviridisoproxil (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

tenofoviridisoproxil 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 5.2).

Hos patienter som fick tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil respektive den grupp som fick placebo. Den genomsnittliga frekvensen av BMD ökning var mindre i den grupp som fick tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil och en ungdom i placebogruppern. Hos 28 patienter som fick 96 veckors behandling med tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil (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 tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil. När saknade data exkluderades hade 91 % av patienterna i gruppen som behandlades med tenofoviridisoproxil 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 pediatrika patienter. Hos patienter som fick behandling med tenofoviridisoproxil, 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 tenofoviridisoproxil respektive stavudin eller zidovudin. Genomsnittlig frekvens för benmasseökning i ländryggraden vecka 48 var liknande för gruppen som behandlades med tenofoviridisoproxil och gruppen som behandlades med stavudin eller zidovudin. Total benmasseökning var mindre i gruppen som behandlades med tenofoviridisoproxil jämfört med gruppen som behandlades med stavudin eller zidovudin. En patient som behandlades med tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil i 96 veckor. BMD Z-poäng justerades inte för längd och vikt.

Fyra av 89 pediatrika patienter som exponerats för tenofoviridisoproxil i studie GS-US-104-0352 avbröt sin medverkan på grund av biverkningar som överensstämmer med proximal renal tubulopati (median exponering för tenofoviridisoproxil 104 veckor).

Kronisk hepatit B: I studie GS-US-174-0115 behandlades 106 HBeAg-negativa och HBeAg-positiva patienter i åldern 12 till <18 år med kronisk HBV-infektion [HBV DNA $\geq 10^5$ kopior/ml, förhöjt serum-ALAT ($\geq 2 \times$ ULN) eller anamnes med förhöjda nivåer av serum-ALAT under de senaste 24 månaderna] med tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 veckor. Patienterna fick inte ha behandlats med tenofoviridisoproxil tidigare men kunde ha fått interferonbaserade behandlingsregimer (>6 månader före screening) eller någon annan icke-tenofoviridisoproxil-innehållande oral nukleosid-/nukleotidbehandling mot HBV (>16 veckor före screening). Vecka 72 hade totalt 88 % (46/52) av patienterna i behandlingsgruppen som fick tenofoviridisoproxil och 0 % (0/54) av patienterna i placebogruppern HBV DNA

<400 kopior/ml. Sjuttiofyra procent (26/35) av patienterna i tenofoviridisoproxilgruppen hade normaliserat ALAT vecka 72 jämfört med 31 % (13/42) i placebogrupper. Behandlingssvaret på tenofoviridisoproxil 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). Nitiofem procent av de tidigare nukleos(t)id-obehandlade patienterna, 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 \geq 105 kopior/ml, serum-ALAT >1,5 x ULN) i tenofoviridisoproxilgruppen och 0 % (0/32) av patienterna i placebogrupper HBV DNA <400 kopior/ml. Sjuttiofem procent (21/28) av de immunaktiva patienterna i tenofoviridisoproxilgruppen hade normalt ALAT vecka 72 jämfört med 34 % (11/32) i placebogrupper.

Efter 72 veckor av blindad randomiserad behandling kunde alla försökspersoner växla till öppen behandling med tenofoviridisoproxil fram till vecka 192. Efter vecka 72 upprätthölls den virologiska suppressionen hos de försökspersoner som fick dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följt av öppen behandling med tenofoviridisoproxil (TDF-TDF-grupp). Vid vecka 192 hade 86,5 % (45/52) av försökspersonerna i TDF-TDF-gruppen 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 TDF påbörjats (PLB-TDF-grupp). Vid vecka 192 hade 74,1 % (40/54) av försökspersonerna i PLB-TDFgruppen HBV-DNA <400 kopior/ml. Andelen försökspersoner med ALAT-normalisering vid vecka 192 i TDF-TDF-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 TDF-TDF- och PLB-TDF-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 vecka 192

	Baseline		Vecka 72		Vecka 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Genomsnittlig (SD) BMD Z-poäng för ländryggren ^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)
Genomsnittlig (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)
Genomsnittlig (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)

Genomsnittlig (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 försöks-person)	0%	3,8 % (2 försöks-personer)	3,7 % (2 försöks-personer)
Minst 6 % minskning av BMD för helkropp ^b	Ej relevant	Ej relevant	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 försöks-person)
Genomsnittlig ökning i % av BMD för ländryggren	Ej relevant	Ej relevant	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Genomsnittlig 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 fram till vecka 72.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för referens läkemedlet innehållande tenofoviridisoproxil för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för hiv och kronisk hepatit B (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil till hiv-infekterade patienter absorberas tenofoviridisoproxil snabbt och omvandlas till tenofovir. Administrering av flera doser av tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil till fastande patienter var cirka 25 %. Administrering av tenofoviridisoproxil tillsammans med en måltid med stort fetthinnehåll ökade den orala biotillgängligheten, med en ökning i tenofovirs AUC med cirka 40 % och C_{max} med cirka 14 %. Efter den första dosen tenofoviridisoproxil 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.

Ålder

Farmakokinetiska studier har inte utförts på äldre (över 65 år).

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. Genomsnittliga värden (\pm SD) för C_{\max} och AUC_{τ} är $0,38 \pm 0,13$

$\mu\text{g/ml}$ respektive $3,39 \pm 1,22 \mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$. Den exponering för tenofovir som uppnåddes hos ungdomar som fick dagliga orala doser av tenofovirdisoproxil 245 mg var likartade de som uppnåddes hos vuxna som fick dagliga engångsdoser av tenofovirdisoproxil 245 mg.

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 likartade de som uppnåddes hos vuxna som fick dagliga engångsdoser av tenofovirdisoproxil 245 mg.

Farmakokinetiska studier har inte utförts med tenofovirdisoproxil 245 mg tabletter på barn under 12 år eller med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska parametrar för tenofovir bestämdes efter administrering av en engångsdos tenofovirdisoproxil 245 mg till 40 icke-hiv-infekterade, icke-HBV-infekterade vuxna patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion definierad enligt baseline kreatininclearance (*Creatinine Clearance, CrCl*) (normal njurfunktion när $\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$; lätt nedsatt njurfunktion med $\text{CrCl} = 50\text{-}79 \text{ ml/min}$; måttligt nedsatt njurfunktion med $\text{CrCl} = 30\text{-}49 \text{ ml/min}$ och svårt nedsatt njurfunktion med $\text{CrCl} = 10\text{-}29 \text{ ml/min}$). Jämfört med patienter med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för tenofovir (% CV) från 2 185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$ hos patienter med $\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$ till 3 064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$, 6 009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$ respektive 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$ hos patienter med lätt, måttlig och svår njurfunktionsnedsättning. Dosrekommendationerna till patienter med nedsatt njurfunktion, med ökade dosintervall, förväntas resultera i högre maximala plasmakoncentrationer och lägre C_{min} -nivåer hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

Hos patienter med terminal njurinsufficiens (*End Stage Renal Disease, ESRD*) ($\text{CrCl} < 10 \text{ ml/min}$) som kräver hemodialys ökade koncentrationerna av tenofovir mellan dialysbehandlingarna avsevärt under 48 timmar genom att uppnå ett genomsnittligt C_{max} på 1 032 ng/ml och en genomsnittlig $\text{AUC}_{0\text{-}48\text{t}}$ på 42 857 $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$.

En ändring av dosintervallet för tenofovirdisoproxil 245 mg rekommenderas hos vuxna patienter med kreatininclearance $< 50 \text{ ml/min}$ eller hos patienter som redan har ESRD och behöver dialys (see avsnitt 4.2).

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

Farmakokinetiken för tenofovir hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats. Inga data är tillgängliga för att göra doseringsrekommendationer (see avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

En engångsdos av 245 mg tenofovirdisoproxil har givits till icke-hiv-infekterade, 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. Medelvärden (% CV) för tenofovirs C_{max} och $\text{AUC}_{0\text{-}\infty}$ var 223 (34,8 %) ng/ml respektive 2 050 (50,8 %) $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$ hos patienter med normal leverfunktion, jämfört med 289 (46,0 %) ng/ml respektive 2 310 (43,5 %) $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$ hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning och 305 (24,8 %) ng/ml respektive 2 740 (44,0 %) $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$ hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Intracellulär farmakokinetik

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 -gångar exponeringen hos pediatrika eller vuxna patienter; toxisk påverkan på skelettet uppträdde hos juvenila infekterade apor vid mycket höga exponeringar efter subkutan administrering (≥ 40 -gångar exponeringen hos patienter). Fynden i studier på råttor 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 råttor. Det var emellertid negativt i ett mikrokärntest på musbenmärg *in vivo*.

Orala karcinogenicitetsstudier på råttor 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.

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktos vattenfritt

Mikrokristallin cellulosa 112 (E460)

Pregelatiniserad stärkelse (majs)

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Indigokarmin (E132)

Titandioxid (E171)

Polyvinyl alkohol (E1203)

Makrogol 4000 (E1521)

Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Hållbarhet i öppnad förpackning: 30 dagar vid förvaring vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av polyeten med hög densitet (HDPE) med en barnskyddande förslutning av polypropen (PP), innehållande 30 filmdragerade tabletter och en HDPE behållare innehållande kiselgel.

Förpackningsstorlekar:

30 (1 x 30) filmdragerade tabletter

Multi pack innehållande: 90 (3 x 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52698

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2016-06-22

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-11-12