

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tenofovir disoproxil Viatrix 245 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 245 mg tenofovir disoproxil (som maleat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 155 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lyseblå, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, $12,20 \pm 0,20$ mm i diameter, præget med „TN245“ på den ene side og „M“ på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

HIV 1-infektion

Tenofovir disoproxil 245 mg filmovertrukne tabletter er indiceret i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af HIV 1-inficerede voksne.

Hos voksne er påvisningen af tenofovir disoproxils gavnlige effekt på HIV 1-infektion baseret på resultaterne fra ét studie med behandlingsnaive patienter, herunder patienter med en høj virusmængde (> 100.000 kopier/ml) og studier, hvor tenofovir disoproxil blev føjet til stabil baggrundsterapi (hovedsagelig trestofsbehandling) hos antiretroviralt forbehandlede patienter, som tidligt ikke havde haft virologisk effekt (< 10.000 kopier/ml; hos størstedelen af patienterne < 5.000 kopier/ml).

Tenofovir disoproxil 245 mg filmovertrukne tabletter er også indiceret til behandling af HIV 1-inficerede unge med NRTI-resistens eller toksiciteter, der udelukker brugen af førstevalgsbehandling, i alderen 12 til < 18 år.

Valget af tenofovir disoproxil som behandlingsform til tidligere antiretroviral-behandlede patienter med HIV 1-infektion skal baseres på individuel testning af patienternes virusresistens og/eller deres behandlingsanamnese.

Hepatitis B-infektion

Tenofovir disoproxil 245 mg filmovertrukne tabletter er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos voksne, der har:

- kompenseret leversygdom med tegn på aktiv viral replikation, konstant forhøjede serum-alanin-aminotransferase (ALAT)-niveauer og histologisk tegn på aktiv betændelse og/eller fibrose (se pkt. 5.1).

- tegn på lamivudin-resistent hepatitis B-virus (se pkt. 4.8 og 5.1).
- dekomenseret leversygdom (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Tenofovir disoproxil 245 mg filmovertrukne tabletter er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos unge i alderen 12 til < 18 år, der har:

- kompenseret leversygdom og tegn på immunaktiv sygdom, dvs. aktiv viral replikation og vedvarende forhøjede serum-ALAT-niveauer eller histologisk tegn på moderat til svær betændelse og/eller fibrose. Med hensyn til beslutning om initiering af behandling af pædiatriske patienter, se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i behandlingen af HIV-infektion og/eller behandling af kronisk hepatitis B.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis af tenofovir disoproxil til behandling af HIV eller til behandling af kronisk hepatitis B er 245 mg (én tablet) én gang dagligt taget oralt sammen med mad.

Beslutningen om behandling af pædiatriske patienter (unge) skal ske på baggrund af omhyggelige overvejelser af den individuelle patients behov og i betragtning af aktuelle retningslinjer for behandling af pædiatriske patienter, herunder værdien af histologiske oplysninger ved *baseline*. Fordelene ved langvarig virologisk suppression med fortsat behandling skal opvejes mod risikoen ved langvarig behandling, herunder udvikling af resistent hepatitis B-virus, og usikkerhederne i forbindelse med langvarig virkning på knogle- og nyretoksicitet (se pkt. 4.4).

Serum-ALAT skal være vedvarende forhøjet i mindst 6 måneder forud for behandling af pædiatriske patienter med kompenseret leversygdom, der skyldes HBeAg-positiv kronisk hepatitis B, og i mindst 12 måneder hos patienter med HBeAg-negativ sygdom.

Behandlingens varighed for voksne og unge patienter med kronisk hepatitis B

Behandlingens optimale varighed er ukendt. Seponering af behandlingen kan overvejes i henhold til følgende:

- Hos HBeAg-positiv patienter uden levercirrose bør behandlingen administreres i mindst 12 måneder efter, der er bekræftet HBe-serokonversion (tab af HBeAg og tab af HBV-dna med anti-HBe-påvisning i to på hinanden følgende serumprøver med mindst 3-6 måneder imellem), eller indtil der forekommer HBs-serokonversion eller manglende virkning (se pkt. 4.4). Serum-ALAT- og HBV-dna-niveauer bør følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen for at kunne påvise et eventuelt sent virologisk tilbagefald.
- Hos HBeAg-negativ patienter uden levercirrose bør behandlingen administreres mindst indtil HBs-serokonversion, eller indtil der er tegn på manglende virkning. Seponering af behandlingen kan også overvejes, når der er opnået stabil virologisk suppression (dvs. i mindst 3 år) så længe serum-ALAT- og HBV-dna-niveauer følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen for at kunne påvise et eventuelt sent virologisk tilbagefald. Ved langvarig behandling på mere end 2 år tilrådes regelmæssig revurdering for at bekræfte, at det fortsat er hensigtsmæssigt for patienten at fortsætte den valgte behandling.

Seponering af behandlingen frarådes hos voksne patienter med dekomenseret leversygdom eller levercirrose.

Til behandling af HIV-1-infektion og kronisk hepatitis B i voksne, hvor en dosis i fast form ikke er egnet, kan det undersøges, om der findes andre egnede formuleringer.

Tenofovir disoproxil Viartis fås kun som 245 mg filmovertrukne tabletter. Det kan undersøges, om der findes andre egnede formuleringer.

Pædiatrisk population

HIV 1: Hos unge i alderen 12 til < 18 år, der vejer ≥ 35 kg er den anbefalede dosis af tenofovir disoproxil 245 mg (én tablet) en gang dagligt taget oralt sammen med mad (se pkt. 4.8 og 5.1).

Der anvendes reducerede doser af tenofovir disoproxil til behandling af HIV-1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år. Da tenofovir disoproxil udelukkende fås som 245 mg filmovertrukne tabletter, egner de sig ikke til brug hos pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år. Det kan undersøges, om der findes andre egnede formuleringer.

Tenofovir disoproxils sikkerhed og virkning hos HIV-1 inficerede børn under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Kronisk hepatitis B: Hos unge i alderen 12 til < 18 år, der vejer ≥ 35 kg er den anbefalede dosis af tenofovir disoproxil 245 mg (én tablet) en gang dagligt taget oralt sammen med mad (se pkt. 4.8 og 5.1). Behandlingens optimale varighed er aktuelt ukendt.

Tenofovir disoproxils sikkerhed og virkning hos børn med kronisk hepatitis B i alderen 2 til < 12 år, eller som vejer < 35 kg er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Til behandling af HIV-1-infektion og kronisk hepatitis B i unge i alderen 12 til < 18 år, hvor en dosis i fast form ikke er egnet, kan det undersøges, om der findes andre egnede formuleringer.

Manglende dosis

Hvis en patient glemmer at tage en dosis tenofovir disoproxil i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage tenofovir disoproxil sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis tenofovir disoproxil i mere end 12 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget tenofovir disoproxil, skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget tenofovir disoproxil, skal patienten ikke tage en ny dosis.

Særlige populationer

Ældre

Der foreligger ingen data, hvorpå der kan laves en dosisanbefaling til patienter over 65 år (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Tenofovir udskilles via nyrerne og eksponeringen for tenofovir øges hos patienter med nyredysfunktion.

Voksne

Der er begrænsede data om sikkerhed og virkning af tenofovir disoproxil hos voksne patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min), og langtidsikkerhedsdata er ikke blevet evalueret for let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min). Tenofovir disoproxil bør derfor kun bruges til voksne patienter med nedsat nyrefunktion, hvis de potentielle fordele ved behandlingen anses for at veje tungere end de potentielle risici. Administration af tenofovir disoproxil 33 mg/g granulat med henblik på at give en reduceret daglig dosis tenofovir disoproxil anbefales til voksne patienter med kreatininclearance < 50 ml/min, herunder hos hæmodialyse-patienter.

Let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min)

Begrænsede data fra kliniske studier understøtter én daglig dosis med 245 mg tenofovir disoproxil hos patienter med let nedsat nyrefunktion.

Moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min)

Da det ikke er muligt at administrere en lavere dosis med 245 mg tabletten, kan der anvendes forlængede doseringsintervaller med 245 mg tabletten. Administration af 245 mg tenofovir disoproxil hver 48. time kan anvendes. Dette er baseret på modellering af farmakokinetiske data for enkelt-dosis hos HIV-negative patienter eller patienter uden HBV-infektion men med forskellige grader af nedsat nyrefunktion, herunder nyresygdom i slutstadiet, hvor det er nødvendigt med dialyse, og er ikke blevet bekræftet i kliniske studier. Derfor bør klinisk respons på behandling og nyrefunktion monitoreres tæt hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) og hæmodialyse-patienter

Doseringerne kan ikke justeres tilstrækkeligt, da der ikke er andre tabletstyrker tilgængelige, og derfor kan en justering ikke anbefales i denne patientgruppe. Hvis der ikke er andre alternative behandlinger tilgængelige, kan forlængede doseringsintervaller anvendes på følgende måde:

Svært nedsat nyrefunktion: 245 mg tenofovir disoproxil kan administreres hver 72.-96. time (dosering to gange ugentlig).

Hæmodialyse-patienter: 245 mg tenofovir disoproxil kan administreres hver 7. dag efter afslutning af en hæmodialyse-session*.

Disse justeringer af doseringsintervallet er ikke blevet bekræftet i kliniske studier. Simuleringer antyder, at tenofovir disoproxil 245 mg filmovertrukne tabletter med forlænget doseringsinterval ikke er optimalt, og at det kan resultere i øget toksicitet og muligt inadækvat respons. Derfor bør klinisk respons på behandling og nyrefunktion monitoreres tæt hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

* Generelt forudsætter én ugentlig dosis tre hæmodialysesessioner om ugen, hver af ca. 4 timers varighed eller efter 12 timers kumulativ hæmodialyse.

Der kan ikke gives nogle dosisanbefalinger til ikke-hæmodialyse-patienter med kreatininclearance < 10 ml/min.

Pædiatri

Anvendelsen af tenofovir disoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Justering af dosis er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hvis tenofovir disoproxil seponeres hos patienter med kronisk hepatitis B med eller uden samtidig HIV-infektion, skal disse patienter monitoreres tæt for tegn på eksacerbation af hepatitis (se pkt. 4.4).

Administration

Tenofovir disoproxil Viatriis-tabletter skal tages oralt en gang dagligt sammen med mad.

I særlige tilfælde kan Tenofovir disoproxil Viatriis 245 mg filmovertrukne tabletter imidlertid administreres, efter tabletten er blevet opløst i mindst 100 ml vand, appelsinjuice eller druesaft.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Alle HBV-inficerede patienter bør tilbydes HIV-antistoftest før start af behandlingen med tenofovir disoproxil (se *Samtidig infektion med HIV 1 og hepatitis B* nedenfor).

Kronisk hepatitis B

Patienterne skal underrettes om, at det ikke er påvist, at tenofovir disoproxil forebygger risikoen for overførsel af HBV til andre ved seksuel kontakt eller kontaminering af blod. Der skal fortsat anvendes hensigtsmæssige forsigtighedsregler.

Samtidig administration af andre lægemidler

- Tenofovir disoproxil Viatrix bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder tenofovir disoproxil eller tenofovir afenamid.
- Tenofovir disoproxil Viatrix bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil.
- Samtidig administration af tenofovir disoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Trestofsbehandling med nukleosider/nukleotider

Hos HIV-patienter er der rapporteret om høj forekomst af manglende virologisk virkning og om resistensudvikling, begge på et tidligt tidspunkt, når tenofovir disoproxil blev kombineret med lamivudin og abacavir eller med lamivudin og didanosin, der blev administreret en gang dagligt.

Påvirkning af nyrer og knogler hos den voksne population

Påvirkning af nyrer

Tenofovir elimineres primært via nyrerne. Der er rapporteret nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin, hypofosfæmi og proksimal tubulopati (herunder Fanconis syndrom) ved brug af tenofovir disoproxil i klinisk praksis (se pkt. 4.8).

Nyremonitorering

Det anbefales, at man beregner kreatininclearance hos alle patienter forud for initiering af behandlingen med tenofovir disoproxil. Desuden skal nyrefunktionen (kreatininclearance og serumphosphat) monitoreres efter to til fire ugers behandling, efter tre måneders behandling og derefter hver tredje til sjette måned hos patienter uden renale risikofaktorer. Hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion er hyppigere monitorering af nyrefunktionen nødvendig.

Nyrebehandling

Hvis serumphosphat er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance er faldende til < 50 ml/min hos voksne patienter, der får tenofovir disoproxil, skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentration i blodet samt uringlucose (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med tenofovir disoproxil hos voksne patienter med kreatininclearance på < 50 ml/min eller fald i serumphosphat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med tenofovir disoproxil i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager.

Samtidig administration og risiko for nyretoksicitet

Brug af tenofovir disoproxil bør undgås med samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel (f.eks. aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2). Hvis samtidig brug af tenofovir disoproxil og nefrotoksiske lægemidler er uundgåelig, skal nyrefunktionen monitoreres ugentligt.

Hos patienter i behandling med tenofovir disoproxil med risikofaktorer for renal dysfunktion er der blevet rapporteret tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af højdosisbehandling med non-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og behandling med flere NSAID'er. Hvis tenofovir disoproxil administreres sammen med et NSAID, skal nyrefunktionen monitoreres på tilstrækkelig vis.

En større risiko for nedsat nyrefunktion er blevet rapporteret hos patienter, der fik tenofovir disoproxil i kombination med en ritonavir- eller cobicistat-boostet proteasehæmmer. Nøje monitorering af nyrefunktionen er påkrævet hos disse patienter (se pkt. 4.5). Hos patienter med renale risikofaktorer skal administration af tenofovir disoproxil sammen med en boostet proteasehæmmer evalueres nøje.

Tenofovir disoproxil er ikke klinisk vurderet hos patienter, der får lægemidler, som udskilles via det samme renale system, herunder transportproteinerne *human organic anion transporter* (hOAT) 1 og 3 eller MRP 4 (f.eks. cidofovir, et lægemiddel, der er kendt for at virke nefrotoksisk). Disse renale transportproteiner (hOAT1) kan være ansvarlige for tubulær sekretion og til dels for renal elimination af tenofovir og cidofovir. Farmakokinetikken af disse lægemidler, som udskilles via det samme renale system, herunder transportproteinerne (hOAT) 1 og 3 eller MRP 4, kan derfor forandre sig, hvis de administreres samtidig. Medmindre det er klart nødvendigt, anbefales samtidig brug af disse lægemidler, som udskilles via samme renale system, ikke, men hvis samtidig brug er uundgåelig, bør nyrefunktionen monitoreres en gang om ugen (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Tenofovir disoproxils renale sikkerhed er kun blevet undersøgt i et meget begrænset omfang hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 80 ml/min).

Voksne patienter med en kreatininclearance < 50 ml/min, herunder hæmodialysepatienter

Der er begrænsede data om sikkerhed og virkning af tenofovir disoproxil hos patienter med nedsat nyrefunktion. Derfor bør tenofovir disoproxil kun bruges, hvis de potentielle fordele ved behandlingen anses for at veje tungere end de potentielle risici. Det frarådes at bruge tenofovir disoproxil hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), og hos patienter med behov for hæmodialyse. Hvis der ikke findes nogen alternativ behandling, skal doseringsintervallet justeres og nyrefunktionen monitoreres tæt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Påvirkning af knogler

Knogleabnormiteter såsom osteomalaci, der kan manifestere sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter, og som i sjældne tilfælde kan medvirke til frakturer, kan forekomme i forbindelse med proksimal renal tubulopati induceret af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.8).

Fald i knoglemineraltætheden (BMD) er blevet observeret med tenofovirdisoproxil i randomiserede kontrollerede, kliniske studier med en varighed op til 144 uger hos HIV- eller HBV-inficerede patienter (se pkt. 4.8 og 5.1). Disse fald i BMD blev generelt forbedret efter seponering af behandlingen.

I andre studier (prospektive studier og tværsnitsstudier) sås de mest udtalte reduktioner i BMD hos patienter, der blev behandlet med tenofovir disoproxil som del af et regime indeholdende en boostet proteasehæmmer. I betragtning af knogleabnormiteter forbundet med tenofovirdisoproxil og begrænsningerne af langtidsdata vedrørende tenofovirdisoproxils virkning på knoglesundhed og frakturrisiko, bør alternative behandlingsregimer generelt overvejes til patienter med osteoporose eller tidligere knoglefrakturer.

Hvis der er formodning om knogleabnormiteter, eller disse påvises, skal relevant konsultation foretages.

Påvirkning af nyrer og knogler hos den pædiatriske population

Der er usikkerheder i forbindelse med virkningen af langvarig behandling på knogle- og nyretoksicitet. Desuden kan reversibiliteten af nyretoksicitet ikke helt sikres. Derfor anbefales en multidisciplinær fremgangsmåde for på tilstrækkelig vis at afveje balancen mellem risici og fordele ved behandlingen for hver enkelt patient, bestemme hensigtsmæssig monitorering i løbet af behandlingen (herunder en beslutning om at seponere behandlingen) og overveje behovet for tilskud.

Påvirkning af nyrer

Nyre bivirkninger i overensstemmelse med proximal renal tubulopati er blevet rapporteret hos HIV-inficerede, pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i det kliniske studie GS-US-104-0352 (se pkt. 4.8 og 5.1).

Nyremonitorering

Nyrefunktion (kreatininclearance og serumphosphat) bør evalueres før behandling og monitoreres under behandlingen som for voksne (se ovenfor).

Nyrebehandling

Hvis serumphosphat bekræftes til at være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos pædiatriske patienter, der får tenofovir disoproxil, skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentration i blodet samt uringlucose-koncentration (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis der er formodning om nyreabnormiteter, eller disse påvises, skal konsultation med en nefrolog foretages for at overveje at afbryde behandlingen med tenofovir disoproxil. Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med tenofovir disoproxil i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager.

Samtidig administration og risiko for nyretoksicitet

De samme anbefalinger gælder som for voksne (se ovenfor).

Nedsat nyrefunktion

Anvendelsen af tenofovir disoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Tenofovir disoproxil bør ikke initieres til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, og bør seponeres hos pædiatriske patienter, som udvikler nedsat nyrefunktion i løbet af behandlingen med tenofovir disoproxil.

Påvirkning af knogler

Tenofovir disoproxil Viartis kan forårsage en reduktion i BMD. Virkningerne af ændringer i BMD associeret med tenofovir disoproxil på knoglesundheden på længere sigt og fremtidig frakturrisiko er uvis (se pkt. 5.1).

Hvis knogleabnormiteter påvises eller mistænkes hos pædiatriske patienter skal konsultation med en endokrinolog og/eller en nefrolog foretages.

Leversygdom

Data om sikkerhed og virkning hos levertransplanterede patienter er meget begrænsede.

Der er begrænsede data om sikkerhed og virkning hos HBV-inficerede patienter med dekompenaseret leversygdom, som har Child-Pugh-Turcotte (CPT) score > 9. Disse patienter kan have højere risiko for at få alvorlige hepatiske eller renale bivirkninger. Derfor bør hepatobiliære og renale parametre monitoreres tæt hos denne patientpopulation.

Hepatitis-eksacerbationer

Opblussen under behandlingen: Spontan eksacerbation af kronisk hepatitis B er relativt almindeligt og karakteriseret af forbigående stigninger i serum-ALAT. Efter opstart af antiviral behandling kan serum-ALAT stige hos nogle patienter (se pkt. 4.8). Hos patienter med kompenseret leversygdom er disse stigninger i serum-ALAT generelt hverken ledsaget af en stigning i serum-bilirubin-koncentrationen eller af hepatisk dekomensation. Patienter med levercirrose kan have større risiko for hepatisk dekomensation efter hepatitis-eksacerbation og skal derfor monitoreres tæt under behandlingen.

Opblussen efter seponering af behandlingen: Akut hepatitis-eksacerbationer er også blevet rapporteret hos patienter efter seponering af hepatitis B-behandlingen. En eksacerbation efter behandlingen er normalt forbundet med stigning i HBV-dna, og størstedelen af tilfældene forekommer at være selvbegrænsende. Der er imidlertid blevet rapporteret om alvorlige eksacerbationer, herunder dødsfald.

Leverfunktionen bør monitoreres i regelmæssige intervaller, både med klinisk kontrol og laboratoriekontroller, i mindst 6 måneder efter seponering af hepatitis B-behandlingen. Genoptagelse af hepatitis B-behandlingen kan være nødvendig. Behandlingen bør ikke seponeres hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose, da eksacerbationer efter behandlingen kan føre til hepatisk dekomensation.

En opblussen af leversygdommen er særdeles alvorlig og nogle gange letal hos patienter med dekomenseret leversygdom.

Samtidig infektion med hepatitis C eller D: Der findes ingen data om virkningen af tenofovir hos patienter med samtidig infektion med hepatitis C- eller D-virus.

Samtidig infektion med HIV 1 og hepatitis B: På grund af risikoen for udvikling af HIV-resistens skal tenofovir disoproxil kun anvendes som en del af en passende, antiretroviral kombinationsbehandling hos patienter med samtidig HIV/HBV-infektion. Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART) og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardprocedurer. Hvis der er tegn på, at leversygdommen forværres hos sådanne patienter, skal man overveje at afbryde eller foretage et ophold i behandlingen. Det skal imidlertid bemærkes, at stigninger i ALAT kan være en del af HBV-clearance under behandling med tenofovir, se *Hepatitis-eksacerbationer* ovenfor.

Brug sammen med visse antivirale lægemidler mod hepatitis C

Det er vist, at samtidig administration af tenofovir disoproxil og ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir øger plasmakoncentrationen af tenofovir, især ved brug af et HIV-regime, der indeholder tenofovir disoproxil og en farmakokinetisk booster (ritonavir eller cobicistat). Sikkerheden af tenofovir disoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og en farmakokinetisk booster er ikke klarlagt. De potentielle risici og fordele ved samtidig administration af ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og tenofovir disoproxil i kombination med en boostet HIV-proteasehæmmer (f.eks. atazanavir eller darunavir) skal overvejes, især hos patienter med øget risiko for renal dysfunktion. Patienter, der får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir sammen med tenofovir disoproxil og en boostet HIV-proteasehæmmer bør overvåges for bivirkninger relateret til tenofovir disoproxil.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtstigning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for HIV. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad; dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos HIV-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af

ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal HIV-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden HIV-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

Ældre

Tenofovir disoproxil er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med tenofovir disoproxil .

Tenofovir disoproxil Viartis 245 mg filmovertukne tabletter indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

På basis af resultaterne af *in vitro*-studier og tenofovirs kendte eliminationsvej er risikoen for CYP450-medierede interaktioner, hvor tenofovir er involveret sammen med andre lægemidler, lav.

Samtidig brug anbefales ikke

Tenofovir disoproxil bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder tenofovir disoproxil eller tenofoviral afenamid.

Tenofovir disoproxil bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil.

Didanosin

Samtidig administration af tenofovir disoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4 og tabel 1).

Lægemidler, som udskilles gennem nyrerne

Da tenofovir primært udskilles gennem nyrerne, kan administration af tenofovir disoproxil samtidig med lægemidler, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær secernering via

transportproteinerne hOAT 1, hOAT 3 eller MRP 4 (f.eks. cidofovir), øge serumkoncentrationerne af tenofovir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.

Brug af tenofovir disoproxil bør undgås ved samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel. Eksempler herpå omfatter, men er ikke begrænsede til, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Da tacrolimus kan påvirke nyrefunktionen, anbefales tæt monitorering, når det administreres samtidigt med tenofovir disoproxil.

Andre interaktioner

Interaktioner mellem tenofovir disoproxil og andre lægemidler ses i tabel 1 nedenfor (stigning er angivet som „↑“, fald som „↓“, ingen ændring som „↔“, to gange dagligt som „b.i.d.“, en gang dagligt som „q.d.“).

Tabel 1: Interaktioner mellem tenofovir disoproxil og andre lægemidler

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovir disoproxil
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale lægemidler		
Proteasehæmmere		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Lopinavir/ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ingen signifikant virkning på de farmakokinetiske parametre for lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovir disoproxil
Darunavir/ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Ingen signifikant virkning på de farmakokinetiske parametre for darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
NRTier		
Didanosin	Samtidig administration af tenofovir disoproxil og didanosin resulterer i en 40-60 % stigning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administration af tenofovir disoproxil og didanosin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). Øget systemisk eksponering for didanosin kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin ved en dosis på 400 mg dagligt er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forøger niveauet af phosphoryleret (dvs. aktiv) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofovirdisoproxil er blevet sat i forbindelse med rapporter om en høj forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproxil bør ikke administreres sideløbende med adefovir dipivoxil (se punkt 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Der var ingen kliniske signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofovir disoproxil blev administreret samtidig med entecavir.

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovir disoproxil
Antivirale midler mod hepatitis C-virus		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %	Øget plasmakonzentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovir disoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovir disoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt. Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %	Øget plasmakonzentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovir disoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovir disoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt. Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan medføre forstærkede bivirkninger af tenofovir disoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: 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 %	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir disoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir disoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 % Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %	Øget plasmakonzentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovir disoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt. Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓28 % C_{max}: ↓ 38 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %	Øget plasmakonzentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovir disoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovir disoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt. Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 % Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔	Øget plasmakonzentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovir disoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovir disoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt. Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir disoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 % Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %	Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz forventes at reducere plasmakonzentrationen af velpatasvir. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz-indeholdende regimer frarådes.

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/ Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir disoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	Øget plasmakonzentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxila-previr og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voxila-previr og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt. Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/ Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.

¹ Data genereret fra samtidig dosering af ledipasvir/sofosbuvir. Forskudt administration (12 timers mellemrum) gav tilsvarende resultater.

² Den primære cirkulerende sofosbuvirmetabolit.

³ Studiet blev udført med yderligere voxilaprevir 100 mg for at opnå de forventede voxilaprevir-eksponeringer hos HCV-inficerede patienter.

Studier, der blev udført med andre lægemidler

Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofovir disoproxil blev administreret sammen med emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir-boostet), methadon, ribavirin, rifampicin, tacrolimus eller hormonantikonceptionsmidlet norgestimat/ethinylestradiol.

Tenofovir disoproxil skal tages sammen med mad, da mad forbedrer tenofovirs biotilgængelighed (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra anvendelse hos et stort antal gravide kvinder (mere end 1.000 graviditetsudfald) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af tenofovir disoproxil. Dyreforsøg indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis det er indiceret, kan anvendelse af tenofovir disoproxil overvejes under graviditeten.

I litteraturen har eksponering af tenofovirdisoproxil i graviditetens tredje trimester vist at reducere risikoen for transmission af HBV fra moder til barn, hvis tenofovirdisoproxil gives til mødre i tillæg til hepatitis-B immunglobulin og hepatitis-B vaccine til spædbørn.

I tre kontrollerede kliniske studier fik i alt 327 gravide kvinder med kronisk HBV-infektion administreret tenofovirdisoproxil (245 mg) en gang dagligt fra 28 til 32 gestationsalder frem til 1-2 måneder efter fødslen. Kvinderne og deres spædbørn blev fulgt i op til 12 måneder efter fødslen. Der er ikke fremkommet nogen sikkerhedssignaler fra disse data.

Amning

Hvis den nyfødte behandles tilstrækkeligt for forebyggelse af hepatitis B ved fødslen, kan en mor med hepatitis B generelt amme sit spædbarn.

Tenofovir udskilles i human mælk i meget lave mængder og eksponering af spædbørn gennem modermælk anses som ubetydelig. Selvom langtidsdataene er begrænsede, er der ikke rapporteret nogen bivirkninger hos ammede spædbørn, og HBV-inficerede mødre, der tager tenofovirdisoproxil kan amme.

For at undgå overførsel af HIV til spædbarnet anbefales det, at HIV-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Der er begrænsede kliniske data hvad angår virkningen af tenofovir disoproxil på fertilitet. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger af tenofovir disoproxil på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør dog underrettes om, at svimmelhed er blevet indberettet som en bivirkning under behandling med tenofovir disoproxil.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

HIV 1 og hepatitis B: Hos patienter, der behandles med tenofovir disoproxil, er der rapporteret sjældne tilfælde af nedsat nyrefunktion, nyresvigt og ikke almindeligt forekommende hændelser af proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom), som nogle gange kan medføre knogleabnormiteter (i sjældne tilfælde er det rapporteret som medvirkende årsag til frakturer). Nyrefunktionen bør monitoreres hos patienter, som får tenofovir disoproxil (se pkt. 4.4).

HIV 1: Ca. 1/3 af patienterne kan forventes at få bivirkninger i forbindelse med behandling med tenofovir disoproxil i kombination med andre antiretrovirale midler. Disse bivirkninger er som regel lette til moderate gastrointestinale symptomer. Ca. 1 % af de tenofovir disoproxil-behandlede voksne patienter ophørte med behandlingen på grund af gastrointestinale symptomer.

Hepatitis B: Ca. 1/4 af patienterne kan forventes at få bivirkninger i forbindelse med behandling med tenofovir disoproxil; de fleste af dem er lette. I kliniske studier med HBV-inficerede patienter, var den hyppigst forekommende bivirkning med tenofovir disoproxil kvalme (5,4 %).

Der er rapporteret akut hepatitis-eksacerbationer, både under behandling og efter seponering af hepatitis B-behandling (se pkt. 4.4).

Resumé af bivirkninger i tabelform

Vurderingen af bivirkninger ved tenofovir disoproxil er baseret på sikkerhedsdata fra kliniske studier og erfaringer efter markedsføring. Alle bivirkninger vises i tabel 2.

Kliniske studier, HIV 1: Vurderingen af bivirkninger med data fra kliniske studier med HIV 1-inficerede patienter er baseret på erfaringer fra to studier, hvor 653 behandlingserfarne patienter fik behandling med tenofovir disoproxil (n = 443) eller placebo (n = 210) i kombination med andre antiretrovirale lægemidler i 24 uger, og ligeledes fra et dobbeltblindt, sammenlignende, kontrolleret studie, hvor 600 behandlingsnaive patienter fik behandling med 245 mg tenofovir disoproxil (n = 299) eller stavudin (n = 301) i kombination med lamivudin og efavirenz i 144 uger.

Kliniske studier, hepatitis B: Vurderingen af bivirkninger med data fra kliniske studier med HBV-patienter er primært baseret på erfaringer fra to dobbeltblinde, sammenlignende, kontrollerede studier, hvor 641 voksne patienter med kronisk hepatitis B og kompenseret leversygdom blev behandlet med 245 mg tenofovir disoproxil dagligt (n = 426) eller 10 mg adefovirdipivoxil dagligt (n = 215) i 48 uger. De bivirkninger, der blev observeret ved fortsat behandling i 384 uger, var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for tenofovir disoproxil. Efter en indledende reduktion på ca. -4,9 ml/min (ved anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) henholdsvis -3,9 ml/min/1,73 m² (ved anvendelse af *modification of diet in renal disease* [MDRD]-ligningen) efter de første 4 ugers behandling var hastigheden af den årlige reduktion af nyrefunktionen efter *baseline*, der blev rapporteret hos patienter behandlet med tenofovir disoproxil, -1,41 ml/min pr. år (ved anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) henholdsvis -0,74 ml/min/1,73 m² pr. år (ved anvendelse af MDRD-ligningen).

Patienter med dekompenaseret leversygdom: Sikkerhedsprofilen for tenofovir disoproxil hos patienter med dekompenaseret leversygdom blev vurderet i et dobbeltblindt, aktivt kontrolleret studie (GS-US-174-0108), hvor voksne patienter fik behandling med tenofovir disoproxil (n = 45) eller emtricitabin plus tenofovir disoproxil (n = 45) eller entecavir (n = 22) i 48 uger.

I behandlingsarmen med tenofovir disoproxil afbrød 7 % af patienterne behandlingen på grund af en bivirkning, 9 % af patienterne fik bekræftet forhøjelse i serumkreatinin på $\geq 0,5$ mg/dl eller bekræftet serumphosphat på < 2 mg/dl til og med uge 48. Der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem de kombinerede tenofovirarme og armene med entecavir. Efter 168 uger oplevede 16 % (7/45) i tenofovir disoproxil-gruppen, 4 % (2/45) i emtricitabin plus tenofovir disoproxil-gruppen og 14 % (3/22) i entecavir-gruppen tolerabilitetssvigt. 13 % (6/45) i tenofovir disoproxil-gruppen, 13 % (6/45) i emtricitabin plus tenofovir disoproxil-gruppen og 9 % (2/22) i entecavir-gruppen havde en bekræftet stigning i serumkreatinin på $\geq 0,5$ mg/dl eller bekræftet serumphosphat på < 2 mg/dl.

Ved uge 168 var hyppigheden af dødsfald i denne population af patienter med dekompenaseret leversygdom 13 % (6/45) i tenofovir disoproxil-gruppen, 11 % (5/45) i emtricitabin plus tenofovir disoproxil-gruppen og 14 % (3/22) i entecavir-gruppen. Hyppigheden af hepatocellulært karcinom var 18 % (8/45) i tenofovir disoproxil-gruppen, 7 % (3/45) i emtricitabin plus tenofovir disoproxil-gruppen og 9 % (2/22) i entecavir-gruppen.

Forsøgspersoner med en høj CPT-score ved *baseline* havde en større risiko for at udvikle alvorlige uønskede hændelser (se pkt. 4.4).

Patienter med lamivudin-resistent kronisk hepatitis B: Der blev ikke identificeret nye bivirkninger af tenofovir disoproxil i et randomiseret, dobbeltblindt studie (GS-US-174-0121), hvor 280 lamivudin-resistente patienter fik tenofovir disoproxil (n = 141) eller emtricitabin/ tenofovir disoproxil (n = 139) i 240 uger.

Bivirkninger med mistænkt (eller i det mindste en mulig) forbindelse med behandling er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eller sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Tabel 2: Resumé af bivirkninger forbundet med tenofovir disoproxil baseret på erfaringer fra kliniske studier og efter markedsføring

Hyppighed	Tenofovir disoproxil
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Meget almindelig:	hypofosfataemi ¹
Ikke almindelig:	hypokaliæmi ¹
Sjælden:	laktatacidose
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig:	svimmelhed
Almindelig:	hovedpine

Hyppighed	Tenofovir disoproxil
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig:	diarré, opkastning, kvalme
Almindelig:	abdominal smerter, abdominal distension, flatulens
Ikke almindelig:	pancreatitis
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Almindelig:	forhøjede aminotransferaser
Sjælden:	steatosis hepatis, hepatitis
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Meget almindelig:	udslæt
Sjælden:	angioødem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Almindelig:	fald i knoglemineraltæthed ³
Ikke almindelig:	rabdomyolyse ¹ , muskelsvækkelse ¹
Sjælden:	osteomalaci (manifesterer sig som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) ^{1,2} , myopati ¹
<i>Nyrer og urinveje:</i>	
Ikke almindelig:	øget kreatinin, proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom)
Sjælden:	akut nyresvigt, nyresvigt, akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis) ² , nefrogen diabetes insipidus
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Meget almindelig:	asteni
Almindelig:	træthed

¹ Denne bivirkning kan forekomme som resultat af proksimal renal tubulopati. Den anses ikke som årsagsmæssigt forbundet med tenofovir disoproxil, hvis denne tilstand ikke er til stede.

² Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring, men blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier eller i programmet for forlænget adgang til tenofovir disoproxil. Hyppighedskategorien 'ikke almindelig' blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret for tenofovir disoproxil i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier og i programmet for forlænget adgang (n=7.319).

³ Hyppigheden af denne bivirkning blev estimeret baseret på sikkerhedsdata afledt fra forskellige kliniske studier med TDF hos HBV-inficerede patienter. Se også pkt. 4.4 og 5.1.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

HIV 1 og hepatitis B:

Nedsat nyrefunktion

Da tenofovir disoproxil kan forårsage nyreskader, anbefales monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4 og 4.8 *Resumé af sikkerhedsprofil*). Proksimal renal tubulopati gik generelt væk eller blev bedre efter seponering af tenofovir disoproxil. Hos nogle patienter gik reduktionen i kreatininclearance imidlertid ikke helt væk, trods seponering af tenofovir disoproxil. Patienter med risiko for nedsat nyrefunktion (såsom patienter med renale risikofaktorer ved *baseline* eller fremskreden HIV-sygdom eller patienter, der samtidig fik nefrotoksiske lægemidler) har en øget risiko for at opleve en ufuldstændig bedring af nyrefunktionen, trods seponering af tenofovir disoproxil (se pkt. 4.4).

Laktacidose

Der er rapporteret tilfælde af laktacidose med tenofovirdisoproxil alene eller i kombination med andre antiretrovirale midler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom patienter med dekompenaseret leversygdom, eller patienter der samtidigt får lægemidler, der er kendt for at inducere laktacidose, har en øget risiko for at få svær laktacidose under behandling med tenofovirdisoproxil, herunder med dødeligt udfald.

HIV 1:

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden HIV-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

Hepatitis B:

Hepatitis-eksacerbationer under behandlingen

I studier med nukleosid-naive patienter forekom der efter behandlingsstart stigninger i ALAT > 10 gange ULN (øvre grænse af normalværdien) og > 2 gange *baseline* hos 2,6 % af de tenofovir disoproxil-behandlede patienter. ALAT-stigninger forekom med en mediantid fra behandlingsstart på 8 uger. Disse stigninger forsvandt ved fortsat behandling og var i de fleste tilfælde associeret med en reduktion i virusmængden på $\geq 2 \log_{10}$ kopier/ml, som gik forud for eller faldt sammen med ALAT-stigningen. Der anbefales periodisk monitorering af leverfunktionen under behandling (se pkt. 4.4).

Hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandling

Hos HBV-inficerede patienter er der forekommet klinisk og laboratoriemæssig evidens for hepatitis-eksacerbationer efter seponering af HBV-behandling (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

HIV 1

Vurderingen af bivirkninger er baseret på to randomiserede studier (studie GS-US-104-0321 og studie GS-US-104-0352) med 184 HIV 1-inficerede pædiatriske patienter (i alderen 2 til < 18 år), der blev behandlet med tenofovir disoproxil ($n = 93$) eller placebo/aktiv komparator ($n = 91$) i kombination med andre antiretrovirale midler i 48 uger (se pkt. 5.1). De observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter, der fik behandling med tenofovir disoproxil var overensstemmende med dem, der blev observeret i kliniske studier af tenofovir disoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 *Resumé af bivirkninger i tabelform* og 5.1).

Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos HIV 1-inficerede unge var BMD Z-scores, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofovir disoproxil, lavere end de scores, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo. Hos HIV 1-inficerede børn var BMD Z-scores hos forsøgspersoner, der skiftede til tenofovir disoproxil, lavere end de scores, der blev observeret hos forsøgspersoner, som bibeholdt deres stavudin- eller zidovudin-holdige behandlinger (se pkt. 4.4 og 5.1).

I studie GS-US-104-0352 seponerede 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofovir disoproxil (median tenofovir disoproxil-eksponering 331 uger), studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgspersoner (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofovir disoproxil. 7 patienter havde en estimeret glomerulær filtreringshastighed (GFR) mellem 70 og 90 ml/min/1,73 m². Blandt disse oplevede 3 patienter en klinisk betydningsfuld reduktion i estimeret GFR, som bedredes efter seponering af tenofovir disoproxil.

Kronisk hepatitis B

Vurderingen af bivirkninger er baseret på et randomiseret studie (studie GS-US-174-0115) med 106 unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kronisk hepatitis B, der blev behandlet med tenofovir disoproxil 245 mg ($n = 52$) eller placebo ($n = 54$) i 72 uger og et randomiseret studie (studie GS-US-174-0144) med 89 patienter med kronisk hepatitis B (i alderen 2 til < 12 år), der blev behandlet med tenofovir disoproxil ($n = 60$) eller placebo ($n = 29$) i 48 uger. De observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter, som blev behandlet med tenofovir disoproxil, svarede til de bivirkninger, der

blev observeret i kliniske studier af tenofovir disoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 *Resumé af bivirkninger i tabelform* og 5.1).

Reduktioner i BMD er blevet observeret hos HBV-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 18 år. BMD Z-scores, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofovir disoproxil, var lavere end de scores, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

Andre særlige populationer

Ældre

Tenofovir disoproxil er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med tenofovir disoproxil (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Da tenofovir disoproxil kan forårsage nyretoksicitet, anbefales tæt monitorering af nyrefunktionen hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion, som behandles med Tenofovir disoproxil Viartis (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Anvendelsen af tenofovir disoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4)

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Såfremt der forekommer overdosering, skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8 og 5.3), og der skal gives støttende standardbehandling efter behov.

Behandling

Tenofovir kan fjernes ved hæmodialyse; median hæmodialyse-clearance af tenofovir er 134 ml/min. Det vides ikke, om tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; nukleosid og nukleotid reverse transkriptasehæmmere, ATC-kode: J05AF07

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Tenofovir disoproxil maleat er maleatsaltet af et prodrug af tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil absorberes og omdannes til det aktive stof tenofovir, som er en nukleosidmonophosphat (nukleotid)-analog. Tenofovir omdannes derefter af konstitutivt eksprimerede celleenzymmer til den aktive metabolit, tenofovirdiphosphat, en obligat kædeblokker. Tenofovirdiphosphat har en intracellulær halveringstid på 10 timer i aktiverede og 50 timer i hvilende mononukleære celler i perifert blod (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC'er). Tenofovirdiphosphat hæmmer HIV 1-reverse-transkriptase og HBV-polymerase ved direkte bindingskonkurrence med det naturlige deoxyribonukleotidsubstrat og - efter indføjelse i dna - ved dna-kædeblokering. Tenofovirdiphosphat

er en svag hæmmer af de cellulære polymeraser α , β og γ . Ved koncentrationer på op til 300 $\mu\text{mol/l}$ har tenofovir tilmed ikke vist effekt på syntesen af mitokondrie-dna eller produktionen af mælkesyre ved *in vitro*-analyser.

Data vedrørende HIV

HIV-antiviral aktivitet *in vitro*: Den koncentration af tenofovir, der kræves til 50 % hæmning (EC_{50}) af laboratorie-vildtypestammen HIV 1_{IIIB}, er 1-6 $\mu\text{mol/l}$ ved lymfoide cellelinier og 1,1 $\mu\text{mol/l}$ mod primære HIV 1 subtype B isolater i PBMC'er. Tenofovir er også aktivt mod HIV 1-subtyperne A, C, D, E, F, G og O og mod HIV_{BaL} ved primære monocyt-/makrofagceller. Tenofovir er desuden aktivt *in vitro* mod HIV 2 med en EC_{50} på 4,9 $\mu\text{mol/l}$ ved MT-4-celler.

Resistens: Stammer af HIV 1 med nedsat følsomhed over for tenofovir og en K65R-mutation ved reverse transkriptase er blevet udsøgt *in vitro* og hos nogle patienter (se Klinisk virkning og sikkerhed). Tenofovir disoproxil bør undgås hos tidligere antiretroviral-behandlede patienter med stammer, som har K65R-mutationen (se pkt. 4.4). Desuden er en K70E-substitution i HIV 1-reverse transkriptase blevet selekteret af tenofovir, hvilket fører til en nedsat følsomhed for tenofovir på lavt niveau.

Kliniske studier med tidligere behandlede patienter har vurderet anti-HIV-aktiviteten af 245 mg mod HIV 1-stammer med resistens over for nukleosidhæmmere. Resultaterne indikerer, at patienter, hvis HIV udtrykte 3 eller flere thymidin-analog-forbundne mutationer (*TAMs*), som omfattede enten M41L- eller L210W-reverse transkriptase-mutation, viste reduceret respons over for behandlingen med 245 mg tenofovir disoproxil.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den gavnlige effekt af tenofovir disoproxil hos tidligere behandlede og behandlingsnaive HIV 1-inficerede voksne er blevet påvist i studier af henholdsvis 48 ugers og 144 ugers varighed.

I studie GS-99-907 blev 550 behandlingserfarne voksne patienter behandlet med placebo eller 245 mg tenofovir disoproxil i 24 uger. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 427 celler/ mm^3 , den gennemsnitlige HIV 1-rna-plasmakoncentration ved *baseline* var 3,4 $\log_{10}$ kopier/ml (78 % af patienterne havde en virusmængde på < 5.000 kopier/ml) og den gennemsnitlige varighed af forudgående HIV-behandling var 5,4 år. Genotypeanalyse ved *baseline* af HIV-isolater fra 253 patienter afslørede, at 94 % af patienterne havde HIV 1-resistensmutationer i forbindelse med nukleosid reverse transkriptasehæmmere, 58 % havde mutationer i forbindelse med proteasehæmmere og 48 % havde mutationer i forbindelse med non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere.

Ved uge 24 var den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* i $\log_{10}$ plasmakoncentrationer af HIV 1-rna-niveauer (DAVG_{24}) -0,03 $\log_{10}$ kopier/ml og -0,61 $\log_{10}$ kopier/ml for placebogruppen og 245 mg tenofovir disoproxil gruppen ($p < 0,0001$). En statistisk signifikant forskel til gunst for 245 mg tenofovir disoproxil sås i den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* efter 24 uger (DAVG_{24}) for CD4-celletallet (+13 celler/ mm^3 for 245 mg tenofovir disoproxil *versus* -11 celler/ mm^3 for placebo, p -værdi = 0,0008). Den antivirale respons over for tenofovir disoproxil holdt sig i 48 uger (DAVG_{48} var -0,57 $\log_{10}$ kopier/ml, procentdelen af patienter med HIV 1-rna under 400 eller 50 kopier/ml var henholdsvis 41 % og 18 %). 8 patienter (2 %) behandlet med 245 mg tenofovir disoproxil udviklede K65R mutationen inden for de første 48 uger.

Den 144-ugers, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede fase af studie GS-99-903 vurderede effekten og sikkerheden af 245 mg tenofovir disoproxil *versus* stavudin ved anvendelse i kombination med lamivudin og efavirenz hos behandlingsnaive HIV 1-inficerede voksne patienter. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 279 celler/ mm^3 , den gennemsnitlige HIV 1-rna-plasmakoncentration ved *baseline* var 4,91 $\log_{10}$ kopier/ml, 19 % af patienterne havde symptomatisk HIV 1-infektion og 18 % havde aids. Patienter blev stratificeret efter HIV 1-rna og CD4-tal ved *baseline*. 43 % af patienterne havde en virusmængde ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml og 39 % havde CD4-celletal på < 200 celler/ml.

Ved behandlingsintentionanalyse (manglende data og skift i antiretroviral behandling (ART) blev betragtet som svigt) var procentdelen af patienter med HIV 1-rna under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml i uge 48 af behandlingen henholdsvis 80 % og 76 % i 245 mg tenofovir disoproxil behandlingsarmen, sammenlignet med 84 % og 80 % i stavudin behandlingsarmen. I uge 144 var procentdelen af patienter med HIV 1-rna under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml henholdsvis 71 % og 68 % i 245 mg tenofovir disoproxil-armen sammenlignet med 64 % og 63 % i stavudinarmen.

Den gennemsnitlige ændring fra *baseline* for HIV 1-rna og CD4-tal i uge 48 af behandlingen var næsten ens i begge behandlingsgrupper (-3,09 og -3,09 log₁₀ kopier/ml; +169 og 167 celler/mm³ i henholdsvis 245 mg tenofovir disoproxil og stavudin gruppen). I uge 144 af behandlingen forblev den gennemsnitlige ændring fra *baseline* næsten ens i begge behandlingsgrupper (-3,07 og -3,03 log₁₀ kopier/ml; +263 og +283 celler/mm³ i henholdsvis 245 mg tenofovir disoproxil-gruppen og stavudingruppen). En konsistent respons på behandling med 245 mg tenofovir disoproxil sås uden hensyn til HIV 1-rna og CD4-tal ved *baseline*.

K65R-mutationen sås hos en lidt højere procentdel af patienter i tenofovir disoproxil gruppen end den aktive kontrolgruppe (2,7 % *versus* 0,7 %). Efavirenz- eller lamivudinresistens opstod enten forud for eller samtidig med udviklingen af K65R i alle tilfælde. 8 patienter i 245 mg tenofovir disoproxil-armen havde HIV med K65R-mutation, 7 af disse opstod i løbet af de første 48 uger af behandlingen og den sidste i uge 96. Der blev ikke observeret yderligere udvikling af K65R op til uge 144. En patient i armen med tenofovir disoproxil udviklede K70E-substitutionen i virusset. Fra både genotype- og fænotypeanalyser har der ikke været nogle tegn på andre veje for resistens over for tenofovir.

Data vedrørende HBV

HBV-antiviral aktivitet in vitro: Tenofovirs antivirale aktivitet *in vitro* over for HBV blev vurderet i cellelinjen HepG2 2.2.15. EC₅₀-værdierne for tenofovir var inden for intervallet 0,14 til 1,5 µmol/l med CC₅₀-værdier (50 % cytotoxisk koncentration) > 100 µmol/l.

Resistens: Der er ikke blevet identificeret nogle HBV-mutationer med relation til tenofovir disoproxil-resistens (se Klinisk virkning og sikkerhed). I cellebaserede assays med HBV-stammer med rtV173L-, rtL180M- og rtM204I/V-mutationer med relation til lamivudin- og telbivudinresistens påvises en følsomhed over for tenofovir fra 0,7 til 3,4 gange den for vildtypevirus. HBV-stammer med rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V- og rtM250V-mutationer med relation til entecavirresistens udviste en følsomhed over for tenofovir fra 0,6 til 6,9 gange den for vildtypevirus. HBV-stammer med rtA181V- og rtN236T-mutationer med relation til adefovirresistens udviste en følsomhed over for tenofovir fra 2,9 til 10 gange den for vildtypevirus. Virus, som indeholdt rtA181T-mutationen, forblev følsomme over for tenofovir med EC₅₀-værdier på 1,5 gange den for vildtypevirus.

Klinisk virkning og sikkerhed

Påvisningen af tenofovir disoproxil gavnlige effekt på kompenseret og dekomprimeret sygdom er baseret på virologisk, biokemisk og serologisk respons hos voksne med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ kronisk hepatitis B. Behandlede patienter omfattede behandlingsnaive, lamivudinerfarne og adefovirdipivoxilerfarne patienter samt patienter med lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*. Der er også blevet påvist gavnlige effekt, baseret på histologisk respons hos kompenserede patienter.

Erfaring hos patienter med kompenseret leversygdom i uge 48 (studie GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103)

Resultater gennem 48 uger fra to randomiserede, dobbeltblinde fase 3-studier, som sammenlignede tenofovir disoproxil med adefovirdipivoxil hos voksne patienter med kompenseret leversygdom, vises i tabel 3 nedenfor. Studie GS-US-174-0103 blev udført med 266 (randomiserede og behandlede) HBeAg-positiv patienter, mens studie GS-US-174-0102 blev udført med 375 (randomiserede og behandlede) patienter, som var HBeAg-negative og HBeAb-positiv.

I begge disse studier var tenofovir disoproxil signifikant bedre end adefovirdipivoxil med hensyn til det primære virkningsendepunkt, som var komplet respons (defineret som HBV-dna-niveauer

< 400 kopier/ml og en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 points uden forværring af Knodells fibroscore). Behandlingen med 245 mg tenofovir disoproxil var også forbundet med signifikant større andele af patienter med HBV-dna < 400 kopier/ml sammenlignet med behandlingen med 10 mg adefovirdipivoxil. Begge behandlinger producerede lignende resultater med hensyn til histologisk respons (defineret som en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 points uden forværring af Knodells fibroscore) ved uge 48 (se tabel 3 nedenfor).

I studie GS-US-174-0103 var der en signifikant større andel af patienterne i tenofovir disoproxil-gruppen, der havde normaliseret ALAT og opnået tab af HBsAg ved uge 48 end i adefovirdipivoxil-gruppen (se tabel 3 nedenfor).

Tabel 3: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-negative og HBeAg-positive patienter i uge 48

Parameter	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	245 mg tenofovir disoproxil n = 250	10 mg adefovirdipivoxil n = 125	245 mg tenofovir disoproxil n = 176	10 mg adefovirdipivoxil n = 90
Komplet respons (%)^a	71*	49	67*	12
Histologi				
Histologisk respons (%) ^b	72	69	74	68
Median HBV-dna-reduktion fra baseline^c (log ₁₀ kopier/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV-dna (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Normaliseret ALAT ^d	76	77	68*	54
Serologi (%)				
Tab af HBeAg/ serokonversion	n/a 0/0	n/a 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

* p-værdi *versus* adefovirdipivoxil < 0,05.

^a Komplet respons defineret som HBV-dna-niveauer < 400 kopier/ml og en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 points uden forværring af Knodells fibroscore.

^b Forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 points uden forværring af Knodells fibroscore.

^c Median ændring fra *baseline* HBV-dna reflekterer blot forskellen mellem *baseline* HBV-dna og analysens detektionsgrænse (*Limit of detection* - LOD).

^d Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

n/a = *not applicable*—ikke relevant.

Tenofovir disoproxil var forbundet med signifikant større andele af patienter med HBV-dna, som ikke kunne måles (< 169 kopier/ml [< 29 IE/ml]; kvantificeringsgrænsen for Roche Cobas Taqman HBV-assayet), sammenlignet med adefovirdipivoxil (studie GS-US-174-0102; 91 %, 56 % henholdsvis studie GS-US-174-0103; 69 %, 9 %).

Behandlingsresponsen med tenofovir disoproxil var sammenlignelig hos de nukleosid-behandlede (n = 51) og nukleosid-naive (n = 375) patienter samt hos patienter med normal ALAT (n = 21) og unormal ALAT (n = 405) ved *baseline*, da studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 blev kombineret. Der var 49 ud af de 51 nukleosid-behandlede patienter, der tidligere var blevet behandlet med lamivudin. Der var 73 % af de nukleosid-behandlede og 69 % af de nukleosid-naive patienter, der opnåede fuldkommen respons på behandlingen; 90 % af de nukleosidbehandlede og 88 % af de nukleosidnaive patienter opnåede HBV-dna-undertrykkelse < 400 kopier/ml. Alle patienter med

normal ALAT ved *baseline* og 88 % af patienterne med unormal ALAT ved *baseline* opnåede HBV-dna-suppression < 400 kopier/ml.

Erfarings ud over 48 uger i studie GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103

I studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 skiftede patienterne uden behandlingsafbrydelse til *open-label*-behandling med tenofovir disoproxil efter at have fået dobbeltblind-behandling i 48 uger (enten 245 mg tenofovir disoproxil eller 10 mg adefovirdipivoxil). I studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 fortsatte henholdsvis 77 % og 61 % af patienterne i studiet til og med uge 384. Ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 blev viral suppression og biokemisk og serologisk respons opretholdt ved fortsat tenofovir disoproxil-behandling (se tabel 4 og 5 nedenfor).

Tabel 4: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-negative patienter ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 *open-label*-behandling

Parameter ^a	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)											
	245 mg tenofovir disoproxil n = 250						10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofovir disoproxil n = 125					
Uge	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV-dna (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normaliseret ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologi (%)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Tab af HBeAg/ serokonversion	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Baseret på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Patienter, som afbrød studiet på et vilkårligt tidspunkt før uge 384 pga. et protokoldefineret endepunkt, såvel som dem, der fuldførte uge 384, inkluderes i nævneren.

^b 48 uger dobbeltblind tenofovir disoproxil, efterfulgt af 48 uger *open-label*.

^c 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 48 uger *open-label* tenofovir disoproxil.

^d Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

^e 48 uger dobbeltblind tenofovir disoproxil, efterfulgt af 96 uger *open-label*.

^f 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 96 uger *open-label* tenofovir disoproxil.

^g 48 uger dobbeltblind tenofovir disoproxil, efterfulgt af 144 uger *open-label*.

^h 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 144 uger *open-label* tenofovir disoproxil.

ⁱ 48 uger dobbeltblind tenofovir disoproxil, efterfulgt af 192 uger *open-label*.

^j 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 192 uger *open-label* tenofovir disoproxil.

^k En patient i denne gruppe blev HBsAg-negativ for første gang ved uge 240-besøget og var stadig i studiet på skæringsdagen for dataindsamling. Forsøgspersonens tab af HBsAg blev endeligt bekræftet ved det efterfølgende besøg.

^l 48 uger dobbeltblind tenofovir disoproxil, efterfulgt af 240 uger *open-label*.

^m 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 240 uger *open-label* tenofovir disoproxil.

ⁿ De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som ekskluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofovir disoproxil (KM-tenofovir disoproxil).

^o 48 uger dobbeltblind tenofovir disoproxil, efterfulgt af 336 uger *open-label*.

^p 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 336 uger *open-label* tenofovir disoproxil.

n/a = *not applicable* - ikke relevant.

Tabel 5: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-positive patienter ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 *open-label*-behandling

Parameter ^a	Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)											
	245 mg tenofovir disoproxil n = 176						10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofovir disoproxil n = 90					
Uge	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV-dna (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normaliseret ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologi (%)	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Tab af HBeAg/ serokonversion	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^a Baseret på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Patienter, som afbrød studiet på et vilkårligt tidspunkt før uge 384 pga. et protokoldefineret endepunkt, såvel som dem, der fuldførte uge 384, inkluderes i nævneren.

^b 48 uger dobbeltblind tenofovir disoproxil, efterfulgt af 48 uger *open-label*.

^c 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 48 uger *open-label* tenofovir disoproxil.

^d Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

^e 48 uger dobbeltblind tenofovir disoproxil, efterfulgt af 96 uger *open-label*.

^f 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 96 uger *open-label* tenofovir disoproxil.

^g De viste tal er kumulative procentdele baseret på en Kaplan Meier-analyse, som inkluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofovir disoproxil (KM-ITT).

^h 48 uger dobbeltblind tenofovir disoproxil, efterfulgt af 144 uger *open-label*.

ⁱ 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 144 uger *open-label* tenofovir disoproxil.

^j 48 uger dobbeltblind tenofovir disoproxil, efterfulgt af 192 uger *open-label*.

^k 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 192 uger *open-label* tenofovir disoproxil.

^l De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som ekskluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofovir disoproxil (KM-tenofovir disoproxil).

^m 48 uger dobbeltblind tenofovir disoproxil, efterfulgt af 240 uger *open-label*.

ⁿ 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 240 uger *open-label* tenofovir disoproxil.

^o 48 uger dobbeltblind tenofovir disoproxil, efterfulgt af 336 uger *open-label*.

^p 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 336 uger *open-label* tenofovir disoproxil.

Data for leverbiopsi ved både *baseline* og uge 240 var tilgængelige for 331/489 patienter, som forblev i studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 ved uge 240 (se tabel 6 nedenfor). 95 % (225/237) af patienterne uden cirrose ved *baseline* og 99 % (93/94) af patienterne med cirrose ved *baseline* havde enten ingen ændring eller en bedring af fibrosen (Ishaks fibrosescore). Ud af 94 patienter med cirrose ved *baseline* (Ishaks fibrosescore: 5 - 6) oplevede 26 % (24) ingen ændring i Ishaks fibrosescore, og 72 % (68) oplevede regression af cirrose ved uge 240 med en reduktion i Ishaks fibrosescore på mindst 2 points.

Tabel 6: Histologisk respons (%) hos kompenserede HBeAg-negative og HBeAg-positive forsøgspersoner ved uge 240 sammenlignet med *baseline*

	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	245 mg tenofovir disoproxil n = 250 ^c	10 mg adefovirdipivoxil skiftet over til 245 mg tenofovir disoproxil n = 125 ^d	245 mg tenofovir disoproxil n = 176 ^c	10 mg adefovirdipivoxil skiftet over til 245 mg tenofovir disoproxil n = 90 ^d
Histologisk respons ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Populationen, som blev analyseret histologisk, inkluderede kun patienter med tilgængelige data fra leverbiopsi (manglende = ekskluderet) ved uge 240. Respons efter tillæg af emtricitabin er ekskluderet (i alt 17 forsøgspersoner i begge studier).

^b Forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibroscore.

^c 48 uger dobbeltblind tenofovir disoproxil, efterfulgt af op til 192 uger *open-label*.

^d 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af op til 192 uger *open-label* tenofovir disoproxil.

Erfarings hos patienter med samtidig HIV-infektion og tidligere erfaring med lamivudin

I et randomiseret 48-ugers dobbeltblindt, kontrolleret studie af 245 mg tenofovir disoproxil hos voksne patienter med samtidig infektion med HIV 1 og kronisk hepatitis B, der tidligere blev behandlet med lamivudin (studie ACTG 5127), var de gennemsnitlige serum-HBV-dna-niveauer ved *baseline* på 9,45 log₁₀ kopier/ml (n = 27) hos de patienter, der var randomiseret til tenofovir-armen. Behandling med 245 mg tenofovir disoproxil var forbundet med en gennemsnitlig ændring i serum-HBV-dna fra *baseline* på -5,74 log₁₀ kopier/ml (n = 18) hos de patienter, hvor der fandtes 48-ugers data. Ydermere havde 61 % af patienterne normale ALAT-værdier ved uge 48.

Erfarings hos patienter med vedvarende viral replikation (studie GS-US-174-0106)

Virkningen og sikkerheden af 245 mg tenofovir disoproxil eller 245 mg tenofovir disoproxil sammen med 200 mg emtricitabin er blevet evalueret i et randomiseret dobbelt-blindt studie (studie GS-US-174-0106) med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ voksne patienter, som havde vedvarende viræmi (HBV-dna ≥ 1.000 kopier/ml), mens de fik 10 mg adefovirdipivoxil i mere end 24 uger. Ved *baseline* var 57 % af de patienter, der var randomiseret til behandlingsgruppen med tenofovir disoproxil, *versus* 60 % af de patienter, der var randomiseret til behandlingsgruppen med emtricitabin plus tenofovir disoproxil, tidligere blevet behandlet med lamivudin. Ved uge 24 var det overordnede resultat, at 66 % (35/53) af patienterne behandlet med tenofovir disoproxil havde HBV-dna < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml) *versus* 69 % (36/52) af patienterne behandlet med emtricitabin plus tenofovir disoproxil (p = 0,672). Ydermere havde 55 % (29/53) af patienterne behandlet med tenofovir disoproxil HBV-dna, som ikke kunne måles (< 169 kopier/ml [< 29 IE/ml]; kvantificeringsgrænsen for Roche Cobas TaqMan HBV-assayet) *versus* 60 % (31/52) af patienterne behandlet med emtricitabin plus tenofovir disoproxil (p = 0,504). Sammenligninger mellem behandlingsgrupperne ud over uge 24 er svære at fortolke, da investigatorene havde muligheden for at intensivere behandlingen til *open-label*-behandling med emtricitabin plus tenofovir disoproxil. Langtidsstudier til evaluering af fordele/risici af samtidig behandling med emtricitabin plus tenofovir disoproxil hos HBV-monoinficerede patienter er stadig i gang.

Erfarings hos patienter med dekompenaseret leversygdom ved uge 48 (studie GS-US-174-0108)

Studie GS-US-174-0108 er et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret studie, som evaluerer sikkerhed og virkning af tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabin plus tenofovir disoproxil (n = 45) og entecavir (n = 22) hos patienter med dekompenaseret leversygdom. I behandlingsarmen med tenofovir disoproxil havde patienterne en gennemsnitlig CPT-score på 7,2, en gennemsnitlig HBV-dna på 5,8 log₁₀ kopier/ml og en gennemsnitlig serum-ALAT på 61 E/l ved *baseline*. 42 % (19/45) af patienterne havde mindst 6 måneders tidligere erfaring med lamivudin, 20 % (9/45) af patienterne havde tidligere erfaring med adefovirdipivoxil, og 9 ud af 45 patienter (20 %) havde lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*. De sammensatte primære sikkerhedsendepunkter var afbrydelse på grund af en bivirkning og en bekræftet forhøjelse af serumkreatinin ≥ 0,5 mg/dl eller bekræftet serumphosphat på < 2 mg/dl.

Hos patienter med CPT-score ≤ 9 opnåede 74 % (29/39) i behandlingsgruppen med tenofovir disoproxil og 94 % (33/35) i behandlingsgruppen med emtricitabin plus tenofovir disoproxil HBV-dna < 400 kopier/ml efter 48 ugers behandling.

Samlet er de afledte data fra denne studie for begrænsede til at drage definitive konklusioner om sammenligningen mellem emtricitabin plus tenofovir disoproxil og tenofovir disoproxil (se tabel 7 nedenunder).

Tabel 7: Sikkerheds- og virkningsparametre hos dekompenerede patienter ved uge 48

Parameter	Studie 174-0108		
	245 mg tenofovir disoproxil (n = 45)	200 mg emtricitabin/ 245 mg tenofovir disoproxil (n = 45)	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) n = 22
Tolerabilitetssvigt (permanent seponering af studiemedicin på grund af en bivirkning, der opstod under behandlingen) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Bekræftet forhøjelse af serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl fra baseline eller bekræftet serumphosphat på < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV-dna n (%) < 400 kopier/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALAT n (%) Normal ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
≥ 2 point reduktion i CPT fra baseline n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Gennemsnitlig ændring fra baseline i CPT-score	-0,8	-0,9	-1,3
Gennemsnitlig ændring fra baseline i MELD-score	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-værdi ved sammenligning af de kombinerede tenofovirindeholdende arme *versus* entecavirarmen = 0,622,

^b p-værdi ved sammenligning af de kombinerede tenofovirindeholdende arme *versus* entecavirarmen = 1,000.

Erfaring ud over 48 uger i studie GS-US-174-0108

På basis af en analyse af personer, der ikke fuldfører/skifter = svigt, opnåede 50 % (21/42) af forsøgspersonerne, som fik tenofovir disoproxil, 76 % (28/37) af forsøgspersonerne, som fik emtricitabin plus tenofovir disoproxil, og 52 % (11/21) af forsøgspersonerne, som fik entecavir, HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 168.

Erfaring efter 240 uger hos patienter med lamivudin-resistent HBV (studie GS-US-174-0121)

Virkningen og sikkerheden af 245 mg tenofovir disoproxil blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindt studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter (n = 280) med kompenseret leversygdom, viræmi (HBV-dna ≥ 1.000 IE/ml) og genotype-evidens for lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rtL180M). Kun 5 patienter havde mutationer med relation til adefovirresistens ved *baseline*. 141 voksne forsøgspersoner blev randomiseret til en behandlingsarm med tenofovir disoproxil, og 139 voksne forsøgspersoner blev randomiseret til en behandlingsarm med emtricitabin plus tenofovir disoproxil. Demografien ved *baseline* var sammenlignelig for de to behandlingsarme: ved *baseline* var 52,5 % af forsøgspersonerne HBeAg-negative, 47,5 % var

HBeAg-positive, det gennemsnitlige HBV-dna-niveau var 6,5 log₁₀ kopier/ml, og det gennemsnitlige ALAT-niveau var 79 E/l.

Efter 240 ugers behandling havde 117 ud af 141 forsøgspersoner (83 %), der var randomiseret til tenofovir disoproxil, HBV-dna < 400 kopier/ml, og 51 ud af 79 forsøgspersoner (65 %) havde normalisering af ALAT. Efter 240 ugers behandling med emtricitabin plus tenofovir disoproxil havde 115 ud af 139 forsøgspersoner (83 %) HBV-dna < 400 kopier/ml, og 59 ud af 83 forsøgspersoner (71 %) havde normalisering af ALAT. Blandt de HBeAg-positive forsøgspersoner, der var randomiseret til tenofovir disoproxil, oplevede 16 ud af 65 forsøgspersoner (25 %) tab af HBeAg, og 8 ud af 65 forsøgspersoner (12 %) oplevede anti-HBe-serokonversion til og med uge 240. For de HBeAg-positive forsøgspersoner, der var randomiseret til emtricitabin plus tenofovir disoproxil, oplevede 13 ud af 68 forsøgspersoner (19 %) tab af HBeAg, og 7 ud af 68 forsøgspersoner (10 %) oplevede anti-HBe-serokonversion til og med uge 240. To forsøgspersoner, der var randomiseret til tenofovir disoproxil, oplevede HBsAg-tab ved uge 240, men ikke serokonversion til anti-HBs. 5 forsøgspersoner, der var randomiseret til emtricitabin plus tenofovir disoproxil, oplevede tab af HbsAg, hvoraf 2 ud af disse 5 forsøgspersoner oplevede serokonversion til anti-HBs.

Klinisk resistens

426 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 250) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 176) patienter, der initialt blev randomiseret til behandling med dobbelt-blind tenofovir disoproxil og derefter skiftede til *open-label*-behandling med tenofovir disoproxil, blev undersøgt for genotype-ændringer i HBV-polymerase i forhold til *baseline*. Genotype-studier, udført på alle patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) og 384 (n = 2) af tenofovir disoproxil-monoterapi viste, at der ikke udvikledes mutationer associeret med tenofovir disoproxil-resistens.

215 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 125) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 90) patienter, der initialt blev randomiseret til behandling med dobbelt-blind adefovirdipivoxil og derefter skiftede til *open-label*-behandling med tenofovir disoproxil, blev undersøgt for genotype-ændringer i HBV-polymerase i forhold til *baseline*. Genotype-studier, udført på alle patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) og 384 (n = 2) af tenofovir disoproxil-monoterapi viste, at der ikke udvikledes mutationer associeret med tenofovir disoproxil-resistens.

I studie GS-US-174-0108 fik 45 patienter (herunder 9 patienter med lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*) tenofovir disoproxil i op til 168 uger. Genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling var tilgængelige for 6/8 patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovir disoproxil i disse isolater. Genotypeanalyse blev udført hos 5 forsøgspersoner i -armen efter uge 48. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med tenofovir disoproxil-resistens hos nogen forsøgspersoner.

I studie GS-US-174-0121 fik 141 patienter med lamivudinresistens-substitutioner ved *baseline* tenofovir disoproxil i op til 240 uger. Kumulativt var der 4 patienter, som oplevede en viræmisk episode (HBV-dna > 400 kopier/ml) på det sidste tidspunkt på tenofovir disoproxil. Blandt dem var sekvensdata tilgængelige fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling for 2 ud af 4 patienter. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovir disoproxil i disse isolater.

I et pædiatrisk studie (GS-US-174-0115) fik 52 patienter (herunder 6 patienter med lamivudinresistens-mutationer ved *baseline*) først behandling med blind tenofovir disoproxil i op til 72 uger og derefter skiftede 51/52 patienter til *open-label* tenofovir disoproxil (tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil-gruppen). Der blev udført genotypestudier på alle patienter i denne gruppe, der havde HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 6) uge 72 (n = 5), uge 96 (n = 4), uge 144 (n = 2) og uge 192 (n = 3). 54 patienter (heriblandt 2 patienter med lamivudinresistens-mutationer ved *baseline*) blev først behandlet med blind placebo i 72 uger, og 52/54 patienter fik dernæst tenofovir disoproxil (PLB-tenofovir disoproxil-gruppen). Der blev udført genotypestudier på alle patienter i denne gruppe

med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 96 (n = 17), uge 144 (n = 7) og uge 192 (n = 8). Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovir disoproxil i disse isolater.

I et pædiatrisk studie (GS-US-174-0144) var genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling fra patienter, der fik blindet tenofovir disoproxil, tilgængelige for 9 ud af 10 patienter ved uge 48, som havde plasma-HBV-dna > 400 kopier/ml. Genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling fra patienter, der skiftede til *open-label* tenofovir disoproxil, fra blindet tenofovir disoproxil (TDF-TDF-gruppen) eller fra placebo (PLB-TDF-gruppen) efter mindst 48 ugers blindet behandling, var tilgængelig for 12 ud af 16 patienter ved uge 96, for 4 ud af 6 patienter ved uge 144 og for 4 ud af 4 patienter ved uge 192, som havde plasma-HBV-dna > 400 kopier/ml. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovir disoproxil i disse isolater ved uge 48, 96, 144 eller 192.

Pædiatrisk population

HIV 1: I studie GS-US-104-0321 blev 87 HIV 1-inficerede behandlingserfarne patienter i alderen 12 til < 18 år behandlet med tenofovir disoproxil (n = 45) eller placebo (n = 42) i kombination med et optimeret baggrundsregime (OBR) i 48 uger. På grund af begrænsninger i studiet blev der ikke vist en gavnlig effekt ved tenofovir disoproxil sammenlignet med placebo baseret på plasma-HIV 1-rna-niveauer ved uge 24. Der forventes imidlertid en gavnlig effekt for den unge population baseret på ekstrapolation af data fra voksne og sammenlignende farmakokinetiske data (se pkt. 5.2).

Hos patienter, som fik behandling med tenofovir disoproxil eller placebo, var den gennemsnitlige BMD Z-score for columna lumbalis ved *baseline* henholdsvis -1,004 og -0,809, og den gennemsnitlige BMD Z-score for hele kroppen ved *baseline* var henholdsvis -0,866 og -0,584. De gennemsnitlige ændringer ved uge 48 (afslutning på den dobbeltblinde fase) var -0,215 og -0,165 i BMD Z-score for columna lumbalis og -0,254 og -0,179 i BMD Z-score for hele kroppen for henholdsvis tenofovir disoproxil- og placebogrupperne. Den gennemsnitlige hastighed for stigning i BMD var mindre i tenofovir disoproxil-gruppen sammenlignet med placebogruppen. Ved uge 48 havde 6 unge i tenofovir disoproxil-gruppen og én ung i placebogruppen signifikant tab i BMD i columna lumbalis (defineret som > 4 % tab). Blandt de 28 patienter, der blev behandlet i 96 uger med tenofovir disoproxil, ændredes BMD Z-score med -0,341 for columna lumbalis og med -0,458 for hele kroppen.

I studie GS-US-104-0352 blev 97 behandlingserfarne patienter i alderen 2 til < 12 år med stabil, virologisk suppression på stavudin- eller zidovudin-holdige behandlinger randomiseret til enten at erstatte stavudin eller zidovudin med tenofovir disoproxil (n = 48) eller at fortsætte med den oprindelige behandling (n = 49) i 48 uger. Ved uge 48 havde 83 % af patienterne i behandlingsgruppen med tenofovir disoproxil og 92 % af patienterne i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin HIV-1 RNA-koncentrationer på < 400 kopier/ml. Forskellen i andelen af patienter, der bibeholdt < 400 kopier/ml ved uge 48, var hovedsageligt påvirket af det højere antal seponeringer i behandlingsgruppen med tenofovir disoproxil. Når manglende data blev ekskluderet, havde 91 % af patienterne i behandlingsgruppen med tenofovir disoproxil og 94 % af patienterne i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin HIV-1 RNA-koncentrationer på < 400 kopier/ml ved uge 48.

Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos patienter, der fik behandling med tenofovir disoproxil, eller stavudin eller zidovudin, var den gennemsnitlige BMD Z-score -1,034 og -0,498 for columna lumbalis og den gennemsnitlige BMD Z-score var henholdsvis -0,471 og -0,386 ved *baseline* for hele kroppen. Gennemsnitlige ændringer ved uge 48 (afslutning af den randomiserede fase) var 0,032 og 0,087 i BMD Z-scoren for columna lumbalis og -0,184 og -0,027 i BMD Z-scoren for hele kroppen for henholdsvis gruppen med tenofovir disoproxil og gruppen med stavudin eller zidovudin. Den gennemsnitlige hastighed for knogleøgning i columna lumbalis ved uge 48 var sammenlignelig mellem behandlingsgruppen med tenofovir disoproxil og behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. Knogleøgning for hele kroppen var mindre i behandlingsgruppen med tenofovir disoproxil sammenlignet med behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. En patient behandlet med tenofovir disoproxil og ingen patienter behandlet med

stavudin eller zidovudin havde signifikant ($> 4\%$) BMD-tab i columna lumbalis ved uge 48. BMD Z-scores faldt med -0,012 for columna lumbalis og med -0,338 for hele kroppen hos de 64 patienter, der blev behandlet med tenofovir disoproxil i 96 uger. BMD Z-score blev ikke justeret for højde og vægt.

I studie GS-US-104-0352 fik 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofovir disoproxil seponeret studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proximal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofovir disoproxil (median eksponering for tenofovir disoproxil 331 uger).

Kronisk hepatitis B: I studie GS-US-174-0115 blev 106 HBeAg-negative og HBeAg-positive patienter i alderen 12 til < 18 år med kronisk HBV-infektion [HBV-dna $\geq 10^5$ kopier/ml, forhøjet serum-ALAT ($\geq 2 \times$ ULN) eller en anamnese med forhøjede serum-ALAT-niveauer i løbet af de seneste 24 måneder] behandlet med tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger. Patienterne skulle være behandlingsnaive med hensyn til tenofovir disoproxil, men kunne have fået interferon-baserede regimer (> 6 måneder før screening) eller anden anti-HBV nukleosid/nukleotid-behandling (> 16 uger før screening), der ikke indeholdt tenofovir disoproxil. Ved uge 72 havde i alt 88 % (46/52) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofovir disoproxil og 0 % (0/54) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml. 74 % (26/35) af patienterne i gruppen med tenofovir disoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 72, sammenlignet med 31 % (13/42) i placebogruppen. Behandlingsresponsen med tenofovir disoproxil var sammenligneligt hos nukleos(t)id-naive (n = 20) og nukleos(t)idbehandlede (n = 32) patienter, herunder lamivudin-resistente patienter (n = 6). 95 % af de nukleos(t)id-naive patienter, 84 % af de nukleos(t)idbehandlede patienter og 83 % af de lamivudin-resistente patienter opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 72. 31 ud af de 32 nukleos(t)idbehandlede patienter havde tidligere erfaring med lamivudin. Ved uge 72 havde 96 % (27/28) af de immunaktive patienter (HBV-dna $\geq 10^5$ kopier/ml, serum-ALAT $> 1,5 \times$ ULN) i gruppen, der blev behandlet med tenofovir disoproxil, og 0 % (0/32) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml. 75 % (21/28) af de immunaktive patienter i tenofovir disoproxil-gruppen havde normal ALAT ved uge 72, sammenlignet med 34 % (11/32) i placebogruppen.

Efter 72 uger med blind randomiseret behandling, skiftede hver forsøgsperson til *open-label*-behandling med tenofovir disoproxil til og med uge 192. Efter uge 72 blev virologisk suppression opretholdt for dem, som modtog behandling med dobbeltblind tenofovir disoproxil efterfulgt af *open-label*-behandling med tenofovir disoproxil (tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil-gruppen): 86,5 % (45/52) af forsøgspersonerne i tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Blandt forsøgspersonerne, som modtog placebo-behandling i den dobbeltblinde periode, steg andelen af forsøgspersoner med HBV-dna < 400 kopier/ml markant efter påbegyndelse af behandling med *open-label*-tenofovir disoproxil (PLB-tenofovir disoproxil-gruppen): 74,1 % (40/54) af forsøgspersonerne i PLB-tenofovir disoproxil-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Andelen af forsøgspersoner med ALT-normalisering ved uge 192 i tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil-gruppen var 75,8 % (25/33) af dem, som var HBeAg-positive ved *baseline*, og 100,0 % (2 af 2 forsøgspersoner) af dem, som var HBeAg-negative ved *baseline*. Lignende procenter af forsøgspersoner i tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil- og PLB-tenofovir disoproxil-grupperne (henholdsvis 37,5 % og 41,7 %) oplevede anti-HBe-serokonversion til og med uge 192.

Data for knoglemineraltæthed (BMD) fra studie GS-US-174-0115 er opsummeret i tabel 8:

Tabel 8: Knoglemineraltæthed (BMD) ved *baseline*, uge 72 og 192

	<i>Baseline</i>		Uge 72		Uge 192	
	Tenofovir disoproxil -tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-score for columna lumbalis ^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)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-score for columna lumbalis fra <i>baseline</i> ^a	N/A	N/A	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-score for hele kroppen ^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)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-score for hele kroppen fra <i>baseline</i> ^a	N/A	N/A	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Reduktion på mindst 6 % i BMD for columna lumbalis ^b	N/A	N/A	1,9 % (1 forsøgsperson)	0 %	3,8 % (2 forsøgspersoner)	3,7 % (2 forsøgspersoner)
Reduktion på mindst 6 % i BMD for hele kroppen ^b	N/A	N/A	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 forsøgsperson)
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for columna lumbalis	N/A	N/A	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for hele kroppen	N/A	N/A	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

N/A = ikke relevant

^a BMD Z-scores blev ikke justeret for højde og vægt

^b Sammensatte primære sikkerhedsendepunkter til og med uge 72

I studie GS-US-174-0144 blev 89 HBeAg-negative og -positive patienter i alderen 2 til < 12 år med kronisk hepatitis B behandlet med 6,5 mg/kg tenofovirdisoproxil op til en maksimal dosis på 245 mg (n = 60) eller placebo (n = 29) en gang dagligt i 48 uger. Forsøgspersonerne skulle være tenofovirdisoproxil-naive, have HBV-dna > 10⁵ kopier/ml (~ 4,2 log₁₀ IE/ml) og ALAT > 1,5 × den øvre grænse af normalværdien (ULN) ved screening. Ved uge 48 havde 77 % (46 ud af 60) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og 7 % (2 ud af 29) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml). 66 % (38 ud af 58) af patienterne i gruppen med tenofovirdisoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 48, sammenlignet med 15 % (4 ud af 27) i placebogruppen. 25 % (14 ud af 56) af patienterne i tenofovirdisoproxil-gruppen og 24 % (7 ud af 29) af patienterne i placebogruppen opnåede HBeAg-serokonversion ved uge 48.

Behandlingsresponset med tenofovirdisoproxil var sammenligneligt hos behandlingsnaive og behandlingserfarne forsøgspersoner, hvor 76 % (38/50) behandlingsnaive og 80 % (8/10) behandlingserfarne forsøgspersoner opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48. Behandlingsresponset med tenofovirdisoproxil var også sammenligneligt hos forsøgspersoner, som var HBeAg-negative, sammenlignet med dem, som var HBeAg-positive ved *baseline*, hvor 77 % (43/56) HBeAg-positive og 75,0 % (3/4) HBeAg-negative forsøgspersoner opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48. Fordelingen af HBV-genotyper ved *baseline* var sammenlignelig tenofovirdisoproxil- og placebogruppen imellem. Størstedelen af forsøgspersonerne var enten genotype C (43,8 %) eller D (41,6 %) med en lavere og sammenlignelig hyppighed af genotype A og B (begge 6,7 %). Der var kun 1 forsøgsperson, der var randomiseret til tenofovirdisoproxil-gruppen, der var genotype E ved *baseline*. Generelt var behandlingsresponset med tenofovirdisoproxil sammenligneligt for genotype A, B, C og E [75-100 % af forsøgspersonerne opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48] med en lavere responsrate hos forsøgspersoner med genotype D-infektion (55 %).

Efter mindst 48 ugers blindet, randomiseret behandling kunne hver forsøgsperson skifte til *open-label* tenofovirdisoproxil-behandling op til uge 192. Efter uge 48 blev virologisk suppression opretholdt for dem, der fik dobbeltblindet tenofovirdisoproxil efterfulgt af *open-label* tenofovirdisoproxil (TDF-TDF-gruppen): 83,3 % (50/60) af forsøgspersonerne i TDF-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 192. Blandt forsøgspersonerne, som fik placebo under den dobbeltblinded periode, steg andelen af forsøgspersoner med HBV-dna < 400 kopier/ml stejlt efter behandling med *open-label* TDF (PLB-TDF-gruppen): 62,1 % (18/29) af forsøgspersonerne i PLB-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Andelen af forsøgspersoner med normaliseret ALAT ved uge 192 i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne var henholdsvis 79,3 % og 59,3 % (baseret på centrallaboratoriekriterier). Lignende procentdele af forsøgspersoner i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne (henholdsvis 33,9 % og 34,5 %) havde HBeAg-serokonversion til og med uge 192. Ingen forsøgspersoner i nogen af behandlingsgrupperne havde HBsAg-serokonversion ved uge 192. Behandlingsresponsrater med tenofovirdisoproxil ved uge 192 blev opretholdt for alle genotyper A, B og C (80-100 %) i TDF-TDF-gruppen. Ved uge 192 blev der stadig set en lavere responsrate hos forsøgspersoner med genotype D-infektion (77 %), men med en forbedring sammenlignet med resultaterne ved uge 48 (55 %).

Data vedrørende knoglemineraltæthed (BMD) fra studiet GS-US-174-0144 er opsummeret i tabel 9:

Tabel 9: Vurdering af knoglemineraltæthed ved *baseline*, uge 48 og uge 192

	<i>Baseline</i>		Uge 48		Uge 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat for columna lumbalis	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat for columna lumbalis fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat for hele kroppen	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)

	Baseline		Uge 48		Uge 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat for hele kroppen fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulativ incidens ≥ 4 % fald i BMD for columna lumbalis fra <i>baseline</i> ^a	n/a	n/a	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativ incidens ≥ 4 % fald i BMD for hele kroppen fra <i>baseline</i> ^a	n/a	n/a	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for columna lumbalis	n/a	n/a	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for hele kroppen	n/a	n/a	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

n/a = *not applicable* - ikke relevant

^a Ingen yderligere forsøgspersoner havde ≥ 4 % fald i BMD efter uge 48

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med tenofovir disoproxil i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med HIV og kronisk hepatitis B (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tenofovir disoproxil er et vandopløseligt ester-prodrug, som *in vivo* hurtigt omdannes til tenofovir og formaldehyd.

Tenofovir omdannes intracellulært til tenofovirmonophosphat og til det aktive stof tenofovirdiphosphat.

Absorption

Efter oral administration af tenofovir disoproxil til HIV-inficerede patienter absorberes tenofovir disoproxil hurtigt og omdannes til tenofovir. Administration af flere doser af tenofovir disoproxil sammen med et måltid til HIV-inficerede patienter resulterede i gennemsnitlige værdier (% variationskoefficient) af tenofovir $C_{\max}$, AUC og $C_{\min}$ på henholdsvis 326 (36,6 %) ng/ml, 3.324 (41,2 %) ng·t/ml og 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maksimale tenofovirkoncentrationer ses i serum inden for 1 time efter dosering i den fastende tilstand og inden for 2 timer efter administration sammen med mad. Den orale biotilgængelighed af tenofovir fra tenofovir disoproxil var ca. 25 % hos fastende patienter. Administration af tenofovir disoproxil sammen med et fedtholdigt måltid forstærkede den orale biotilgængelighed med en forøgelse i tenofovir AUC med ca. 40 % og $C_{\max}$ med ca. 14 %. Efter den første dosis tenofovir disoproxil varierede medianværdien $C_{\max}$ i serum fra 213 til 375 ng/ml hos patienter, der havde indtaget et måltid. Administration af tenofovir disoproxil sammen med et let måltid havde derimod ingen signifikant indvirkning på tenofovirs farmakokinetik.

Fordeling

Efter intravenøs administration blev *steady-state* fordelingsvolumenet af tenofovir vurderet til at være ca. 800 ml/kg. Efter oral administration af tenofovir disoproxil fordeles tenofovir til de fleste væv, hvor de højeste koncentrationer forekommer i nyrer, lever og tarmsindhold (prækliniske studier).

In vitro-proteinbinding af tenofovir til plasma- eller serumprotein var under henholdsvis 0,7 og 7,2 % gennem tenofovirs koncentrationsområde 0,01 til 25 µg/ml.

Biotransformation

In vitro-studier har afgjort, at hverken tenofovir disoproxil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene. Hertil kommer, at ved koncentrationer væsentligt højere (ca. 300 gange) end dem, der sås *in vivo*, hæmmede tenofovir ikke *in vitro*-lægemiddelmetabolisering medieret af en hvilken som helst af de vigtige, humane CYP450-isoformer, der er involveret i lægemiddelbiotransformation (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil i en koncentration på 100 µmol/l havde ingen effekt på nogen af CYP450-isoformerne undtagen CYP1A1/2, hvor der sås en lille (6 %), men statistisk signifikant reduktion i metabolismen af CYP1A1/2-substrat. På baggrund af disse data er det usandsynligt, at der skulle forekomme klinisk betydende interaktioner, der involverer tenofovir disoproxil og lægemidler, der metaboliseres af CYP450.

Elimination

Tenofovir udskilles primært af nyrerne ved både filtrering og et aktivt tubulært transportsystem, hvor ca. 70-80 % af dosen udskilles uomdannet i urinen efter intravenøs administration. Total clearance er beregnet til at være ca. 230 ml/t/kg (ca. 300 ml/min). Renal clearance er beregnet til at være ca. 160 ml/t/kg (ca. 210 ml/min), hvilket er over den glomerulære filtreringshastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekretion udgør en vigtig del af eliminationen af tenofovir. Efter oral administration er den terminale halveringstid af tenofovir ca. 12 til 18 timer.

Studier har vist, at tenofovir secernerer aktivt tubulært af human organisk aniontransporter (hOAT) 1 og 3 ind i de proksimale tubulusceller (influx) og ud i urinen (efflux) af det multidrug-resistente protein 4 (MRP 4).

Linearitet/non-linearitet

Tenofovirs farmakokinetik var uafhængig af tenofovir disoproxil-dosis gennem dosisområdet 75-600 mg og påvirkedes ikke af gentagen dosering på noget som helst dosisniveau.

Alder

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier hos ældre (over 65 år).

Køn

Begrænset materiale om tenofovirs farmakokinetik hos kvinder angiver ingen større kønseffekt.

Etnisk oprindelse

Farmakokinetik er ikke blevet specifikt undersøgt hos forskellige etniske grupper.

Pædiatrisk population

HIV 1: Tenofovir *steady-state* farmakokinetik blev evalueret hos 8 HIV 1-inficerede unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kropsvægt ≥ 35 kg. Gennemsnitlig ($\pm$ SD) $C_{\max}$ og AUC_{τ} er henholdsvis $0,38 \pm 0,13$ µg/ml og $3,39 \pm 1,22$ µg·t/ml. Den tenofovir-eksponering, der blev opnået hos unge patienter, som fik daglige orale doser på 245 mg tenofovir disoproxil, svarede til de eksponeringer, der blev opnået hos voksne, som fik 245 mg tenofovir disoproxil en gang daglig.

Kronisk hepatitis B: Steady-state tenofovir-eksponering hos HBV-inficerede unge patienter (i alderen 12 til < 18 år), som fik daglige orale doser på 245 mg tenofovir disoproxil, svarede til de eksponeringer, der blev opnået hos voksne, som fik 245 mg tenofovir disoproxil en gang dagligt.

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier med tenofovir 245 mg tabletter hos børn under 12 år eller børn med nedsat nyrefunktion.

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetiske parametre af tenofovir blev bestemt efter administration af en enkelt dosis af 245 mg tenofovir disoproxil til 40 voksne patienter uden HIV- eller HBV-infektion med forskellige grader af nedsat nyrefunktion defineret i henhold til kreatininclearance (CrCl) ved *baseline* (normal nyrefunktion med CrCl > 80 ml/min; let nedsat nyrefunktion med CrCl = 50-79 ml/min; moderat nedsat nyrefunktion med CrCl = 30-49 ml/min og svært nedsat nyrefunktion med CrCl = 10-29 ml/min). Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion steg den gennemsnitlige (% variationskoefficient) eksponering af tenofovir fra 2.185 (12 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med CrCl > 80 ml/min til henholdsvis 3.064 (30 %) ng·t/ml, 6.009 (42 %) ng·t/ml og 15.985 (45 %) ng·t/ml hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion. Dosisanbefalingerne til patienter med nedsat nyrefunktion, med øget doseringsinterval, forventes at resultere i højere peak-plasmakoncentrationer og lavere C_{min} niveauer hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. De kliniske konsekvenser heraf er ukendte.

Hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (*End Stage Renal Disease, ESRD*) (CrCl < 10 ml/min), som havde behov for hæmodialyse, steg tenofovirkoncentrationerne mellem dialyser betydeligt over 48 timer, hvilket gav en gennemsnitlig C_{max} på 1.032 ng/ml og en gennemsnitlig AUC_{0-48t} på 42.857 ng·t/ml.

Det anbefales, at doseringsintervallet for 245 mg tenofovir disoproxil modificeres hos voksne patienter med kreatininclearance < 50 ml/min eller hos patienter, som allerede har ESRD og har behov for dialyse (se pkt. 4.2).

Tenofovirs farmakokinetik hos ikke-hæmodialyse-patienter med kreatininclearance < 10 ml/min og hos patienter med ESRD kontrolleret af peritonealdialyse eller andre former for dialyse er ikke blevet undersøgt.

Tenofovirs farmakokinetik hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt. Der foreligger ingen data for dosisanbefalinger (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

En enkelt dosis af 245 mg tenofovir disoproxil blev administreret til voksne patienter uden HIV- eller HBV-infektion med forskellige grader af nedsat leverfunktion defineret i henhold til Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikationen. Der skete ingen betydelig ændring i tenofovirs farmakokinetik hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis hos disse personer. De gennemsnitlige (% variationskoefficient) tenofovir C_{max} - og $AUC_{0-\infty}$ -værdier var henholdsvis 223 (34,8 %) ng/ml og 2.050 (50,8 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med normal leverfunktion sammenlignet med 289 (46,0 %) ng/ml og 2.310 (43,5 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion og 305 (24,8 %) ng/ml og 2.740 (44,0 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion.

Intracellulær farmakokinetik

I ikke-proliferende mononukleære celler i humant perifert blod (PBMC'er) konstateredes det, at tenofovirdiphosphats halveringstid var ca. 50 timer, hvorimod halveringstiden i phytohemagglutinin-stimulerede PBMC'er var ca. 10 timer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De non-kliniske studier af sikkerhedsfarmakologi viser ingen særlig risiko for mennesker. Resultater fra studier af toksicitet efter gentagne doser hos rotter, hunde og aber ved eksponeringsniveauer højere end eller lig med kliniske eksponeringsniveauer og med mulig klinisk relevans omfatter nyre- og knogletoksicitet og et fald i serum-phosphat-koncentrationen. Knogletoksicitet blev diagnosticeret som osteomalaci (aber) og nedsat knoglemineraltæthed (BMD) (rotter og hunde). Knogletoksicitet hos unge voksne rotter og hunde forekom ved eksponeringer ≥ 5 gange eksponeringen hos pædiatriske eller voksne patienter; knogletoksicitet forekom hos unge inficerede aber ved meget høje eksponeringer efter subkutan dosering (≥ 40 gange eksponeringen hos patienter). Fund ved studier med rotter og aber viste, at der var en stofrelateret reduktion i den intestinale absorption af phosphat med potentiel, sekundær reduktion af BMD.

Studier af genotoksicitet viste positive resultater i *in vitro*-muselymfomanalysen, uklare resultater for en af de stammer, der blev anvendt i Ames-testen, og svagt positive resultater i UDS-testen i primære rottehepatocytter. Resultaterne var imidlertid negative i en *in vivo*-mikronukleusanalyse med museknoglemarv.

Studier af oral karcinogenicitet hos rotter og mus viste kun en lav forekomst af duodenaltumorer ved en ekstremt høj dosis givet til mus. Disse tumorer har sandsynligvis ingen relevans for mennesker.

Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofovir disoproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

Det aktive stof tenofovir disoproxil og dets primære omdannelsesprodukter er persistente i miljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose
Lactosemonohydrat
Lav-substitueret hydroxypropylcellulose
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Overtræk

Hypromellose
Lactosemonohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin
Indigocarmin-aluminiumpigment (E132)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Gælder kun for flasker:

Efter første åbning: anvendes inden 90 dage

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyethylenflaske med høj densitet (HDPE) og børnesikret polypropylenlåg (PP) med aluminiumsinduktionsforsegling og tørremiddel (silicagel). Fås i følgende pakningsstørrelser: 30 filmovertrukne tabletter og multipakninger med 90 filmovertrukne tabletter (3 pakker af 30).

OPA/aluminium/PE/tørremiddel/PE- Aluminiumblisterpakninger indeholdende 10 eller 30 filmovertrukne tabletter.

OPA/aluminium/PE/tørremiddel/PE- Aluminiumsperforerede enkeltdosisblisterpakninger indeholdende 30×1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1129/001
EU/1/16/1129/002
EU/1/16/1129/003
EU/1/16/1129/004
EU/1/16/1129/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. december 2016

Dato for seneste fornyelse: 26. august 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13,
Irland

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komarom, 2900,
Ungarn

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ FLASKEKARTON OG FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tenofovir disoproxil Viartis 245 mg filmovertrukne tabletter
tenofovir disoproxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 245 mg tenofovir disoproxil (som maleat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

<kun til kartonen>

Åbningsdato:

<til flaskeetiket og pakke >

Skal anvendes inden for 90 dage efter første åbning

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1129/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

[kun på kartonen]

Tenofovir disoproxil Viartis 245 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON MED MULTIPAKKE (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tenofovir disoproxil Viartis 245 mg filmovertrukne tabletter
tenofovir disoproxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 245 mg tenofovir disoproxil (som maleat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 90 filmovertrukne tabletter (3 pakker af 30)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Skal anvendes inden for 90 dage efter første åbning

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1129/002

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tenofovir disoproxil Viartis 245 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG DEN INDRE EMBALLAGE

INDERKARTON AF MULTIPAKNING OG FLASKEETIKET (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tenofovir disoproxil Viartis 245 mg filmovertrukne tabletter
tenofovir disoproxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 245 mg tenofovir disoproxil (som maleat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter

<til inderkarton af multipakning>

En del af en multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

<kun til kartonen>

Åbningsdato:

<til flaskeetiket og pakke>

Skal anvendes inden for 90 dage efter første åbning

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Skal opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1129/002

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tenofovir disoproxil Viartis 245 mg filmovertrukne tabletter
tenofovir disoproxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 245 mg tenofovir disoproxil (som maleat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

10 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
30×1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1129/003
EU/1/16/1129/004
EU/1/16/1129/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

tenofovir disoproxil viartis 245 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tenofovir disoproxil Viartis 245 mg filmovertrukne tabletter
tenofovir disoproxil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg filmovertrukne tabletter tenofovir disoproxil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Tenofovir disoproxil Viatris
3. Sådan skal De tage Tenofovir disoproxil Viatris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hvis Tenofovir disoproxil Viatris er ordineret til Deres barn, bedes De bemærke, at alle oplysninger i indlægssedlen er henvendt til Deres barn (i dette tilfælde bedes De læse „Deres barn“ i stedet for „De“).

1. Virkning og anvendelse

Tenofovir disoproxil Viatris indeholder det aktive stof *tenofovir disoproxil*. Dette aktive stof er en form for medicin, der kaldes *antiretroviral* eller antiviral medicin, som anvendes til behandling af enten HIV- eller HBV-infektion eller begge dele. Tenofovir er en såkaldt *nukleotid reverse transkriptase hæmmer*, generelt kaldet en NRTI. Tenofovir virker ved at gribe ind i den måde, som enzymer normalt arbejder på, og som er nødvendige, for at virus kan formere sig (i HIV hedder enzymet *reverse transkriptase*; i hepatitis B hedder det *dna-polymerase*). Tenofovir disoproxil Viatris bør altid anvendes i kombination med anden medicin for at behandle en HIV-infektion.

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg tabletter anvendes til behandling af infektion med HIV (humant immundefektvirus). Tabletterne er egnede til:

- **voksne**
- **unge i alderen 12 til under 18 år, som allerede er blevet behandlet** med anden HIV-medicin, der ikke længere er helt effektivt på grund af udvikling af resistens, eller der forårsagede bivirkninger.

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg anvendes også til behandling af kronisk hepatitis B, som er en infektion med HBV (hepatitis B-virus). Tabletterne er egnede til:

- **voksne**
- **unge i alderen 12 til under 18 år.**

De behøver ikke nødvendigvis have HIV for at blive behandlet med Tenofovir disoproxil Viatris for HBV.

Denne medicin helbreder ikke HIV-infektion. Mens De tager Tenofovir disoproxil Viatris, kan De stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med HIV-infektion. De kan også smitte med HBV, så det er vigtigt at tage forholdsregler for at undgå at smitte andre.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Tenofovir disoproxil Viatris

Tag ikke Tenofovir disoproxil Viatris

- **Hvis De er allergisk** over for tenofovir, tenofovir disoproxil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tenofovir disoproxil Viatris angivet i punkt 6.

Hvis dette gælder for Dem, **skal De omgående fortælle Deres læge det og lade være med at tage Tenofovir disoproxil Viatris.**

Advarsler og forsigtighedsregler

Tenofovir disoproxil Viatris nedsætter ikke risikoen for at smitte andre med HBV ved seksuel kontakt eller via inficeret blod. De skal fortsætte med at tage forholdsregler for at undgå dette.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Tenofovir disoproxil Viatris.

- **Hvis De tidligere har haft nyresygdomme, eller hvis undersøgelser har vist, at De har nyreproblemer.** Tenofovir disoproxil Viatris bør ikke gives til unge med eksisterende nyreproblemer. Før De påbegynder behandlingen, kan Deres læge bestille blodprøver for at bedømme Deres nyrefunktion. Tenofovir disoproxil Viatris kan have indvirkning på Deres nyrer under behandlingen. Deres læge kan bestille blodprøver under behandlingen for at overvåge, hvordan Deres nyrer fungerer. Hvis De er voksen, kan Deres læge måske råde Dem til at tage tabletterne mindre hyppigt. Tag ikke mindre end den ordinerede dosis, medmindre Deres læge har sagt, at De skal gøre det.

Tenofovir disoproxil Viatris tages normalt ikke sammen med anden medicin, som kan skade Deres nyrer (se *Brug af anden medicin sammen med Tenofovir disoproxil Viatris*). Hvis dette ikke kan undgås, vil Deres læge overvåge Deres nyrefunktion en gang om ugen.

- **Hvis De lider af osteoporose,** tidligere har haft knoglefrakturer, eller hvis De har problemer med Deres knogler.

Knogleproblemer (som viser sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter og nogle gange resulterer i knoglebrud) kan også forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler) (se punkt 4, *Bivirkninger*). Fortæl Deres læge, hvis De har knoglesmerter eller brud.

Tenofovirdisoproxil kan også forårsage tab af knoglemasse. Det mest udprægede knogletab blev set i kliniske studier, hvor patienter blev behandlet med tenfovirdisoproxil i kombination med en boostet proteasehæmmer.

Tenofovirdisoproxils virkning på langsigtet knoglesundhed og fremtidig risiko for brud hos voksne og pædiatriske patienter er uvis.

Nogle voksne HIV-patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: varigheden af kombinationsbehandlingen, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt (over-)vægt (højere Body Mass Index (BMI)). Tegn på knoglenekrose er: stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofte, knæ og skulder) samt

bevægelsesbesvær. Hvis De bemærker et eller flere af disse symptomer, skal De fortælle det til Deres læge.

- **Tal med Deres læge, hvis De tidligere har haft en leversygdom, herunder gulsot (hepatitis).** Patienter, som har en leversygdom, inklusive kronisk hepatitis B eller C, og som behandles med antiretroviral medicin, har en forhøjet risiko for at få alvorlige bivirkninger i leveren, som kan være livsfarlige. Hvis De har en hepatitis B-infektion, vil Deres læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for Dem. Hvis De tidligere har haft en leversygdom eller en kronisk hepatitis B-infektion, vil Deres læge muligvis tage blodprøver for at overvåge Deres leverfunktion.
- **Vær opmærksom på infektioner.** Hvis De har en fremskreden HIV-infektion (aids) og har en infektion, kan De udvikle symptomer på infektion og betændelse eller opleve en forværring af symptomerne på en eksisterende infektion, når behandlingen med Tenofovir disoproxil Viartis påbegyndes. Disse symptomer kan være tegn på, at kroppens forbedrede immunforsvar bekæmper infektionen. Hold øje med tegn på betændelse eller infektion i tiden lige efter, De begynder at tage Tenofovir disoproxil Viartis. Hvis De bemærker tegn på betændelse eller infektion, **skal De omgående fortælle Deres læge det.**

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter De er begyndt at tage medicin til behandling af Deres HIV-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, De er påbegyndt behandling. De skal straks informere Deres læge for at få den nødvendige behandling, hvis De bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

- **Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De er over 65 år.** Tenofovir disoproxil Viartis er ikke undersøgt hos patienter over 65 år. Hvis De er over 65 år og får ordineret Tenofovir disoproxil Viartis, vil Deres læge overvåge Dem nøje.

Børn og unge

Tenofovir disoproxil Viartis 245 mg tabletter er **egnede** til:

- **HIV-inficerede unge i alderen 12 til under 18 år, som vejer mindst 35 kg og som allerede er blevet behandlet** med anden HIV-medicin, der ikke længere er helt effektivt på grund af udvikling af resistens, eller der forårsagede bivirkninger
- **HBV-inficerede unge i alderen 12 til under 18 år, som vejer mindst 35 kg.**

Tenofovir disoproxil Viartis 245 mg tabletter er **ikke** egnede til de følgende grupper:

- **Ikke til HIV 1-inficerede børn** under 12 år
- **Ikke til HBV-inficerede børn** under 12 år.

Se punkt 3, *Sådan skal De tage Tenofovir disoproxil Viartis*, for dosering.

Brug af anden medicin sammen med Tenofovir disoproxil Viartis

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

De skal fortsætte med at tage al Deres medicin mod HIV-infektion, som er ordineret af Deres læge, når De påbegynder behandlingen med Tenofovir disoproxil Viartis, hvis De har både HBV og HIV.

- **Tag ikke Tenofovir disoproxil Viartis**, hvis De allerede tager anden medicin, der indeholder tenofovir disoproxil eller tenofovir afenamid. Tag ikke Tenofovir disoproxil Viartis sammen med medicin, der indeholder adefovirdipivoxil (medicin, der anvendes til at behandle kronisk hepatitis B).

- **Det er meget vigtigt at fortælle Deres læge det, hvis De tager anden medicin, som kan skade Deres nyrer.**

Det kan f.eks. være:

- aminoglykosider, pentamidin eller vancomycin (mod bakteriel infektion),
- amphotericin B (mod svampeinfektion),
- foscarnet, ganciclovir eller cidofovir (mod virusinfektion),
- interleukin-2 (til behandling af kræft),
- adefovirdipivoxil (mod HBV),
- tacrolimus (for undertrykkelse af immunsystemet),
- non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er, til at lindre knogle- eller muskelsmerter).
- **Anden medicin, som indeholder didanosin (mod HIV-infektion):** Hvis De tager Tenofovir disoproxil Viartis sammen med anden antiviral medicin, som indeholder didanosin, kan det øge indholdet af didanosin i blodet og reducere CD4-celletallet. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen og laktatacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der somme tider har medført dødsfald, når medicin, der indeholder tenofovir disoproxil og didanosin, blev indtaget samtidigt. Deres læge vil nøje tage stilling til, om det er nødvendigt at behandle Dem med kombinationer af tenofovir og didanosin.
- **Det er også vigtigt at fortælle Deres læge det, hvis De får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir til behandling af hepatitis C-infektion.**

Brug af Tenofovir disoproxil Viartis sammen med mad og drikke

Tag Tenofovir disoproxil Viartis sammen med mad (for eksempel et måltid eller et mellemmåltid).

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

- **Undgå at blive gravid** under behandling med Tenofovir disoproxil Viartis. De skal anvende en effektiv præventionsmetode for at undgå at blive gravid.
- **Hvis De har taget Tenofovir disoproxil Viartis** under Deres graviditet, kan lægen anmode om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod HIV risikoen ved bivirkningerne.
- Hvis De er mor og har HBV, og Deres barn er blevet behandlet for at forebygge overførslen af hepatitis B ved fødslen, kan De amme Deres spædbarn, men tal først med Deres læge for at få flere oplysninger.
- Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er HIV-positive, da HIV-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tenofovir disoproxil kan forårsage svimmelhed. **Kør ikke bil eller motorcykel, lad være med at cykle** og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De bliver svimmel, når De tager Tenofovir disoproxil Viartis.

Tenofovir disoproxil Viatris indeholder lactose

Tal med Deres læge, før De tager Tenofovir disoproxil Viatris. Kontakt lægen, før De tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal De tage Tenofovir disoproxil Viatris

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er:

- **Voksne:** 1 tablet en gang dagligt med mad (for eksempel et måltid eller et mellemmåltid).
- **Unge i alderen 12 til under 18 år, der vejer mindst 35 kg:** 1 tablet en gang dagligt med mad (for eksempel et måltid eller et mellemmåltid).

Hvis De har særlige problemer med at synke, kan De knuse tabletten med spidsen af en ske og opløse den i ca. 100 ml (et halvt glas) vand, appelsinjuice eller druesaft. Drik det omgående.

- **Tag altid den dosis, Deres læge har anbefalet** for at sikre, at medicinen er så effektiv som muligt og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis, medmindre De har fået besked på det af Deres læge.
- **Hvis De er voksen og har problemer med Deres nyrer,** kan Deres læge råde Dem til at tage Tenofovir disoproxil Viatris mindre hyppigt.
- Hvis De har HBV, kan Deres læge tilbyde Dem en HIV-test for at se, om De har både HBV og HIV. De bedes læse indlægssedlerne til den anden retrovirale medicin, som De behandles med, for at få vejledning i at indtage medicinen korrekt.
- Andre formuleringer af dette lægemiddel kan være mere velegnede til patienter, som har problemer med at synke. Spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis De har taget for meget Tenofovir disoproxil Viatris

Hvis De ved et uheld tager for mange Tenofovir disoproxil Viatris-tabletter, kan De have en øget risiko for mulige bivirkninger af denne medicin (se punkt 4, *Bivirkninger*). Kontakt lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletbeholderen med, så De let kan vise, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Tenofovir disoproxil Viatris

Det er vigtigt, at De husker at tage hver dosis af Tenofovir disoproxil Viatris. Hvis De har glemt en dosis, skal De finde ud af, hvor lang tid der er gået, siden De skulle have taget den.

- **Hvis det er mindre end 12 timer** efter, dosis normalt tages, skal De tage den så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis på det normale tidspunkt.
- **Hvis det er mere end 12 timer** siden De skulle have taget den, skal De ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis på det normale tidspunkt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis De kaster op mindre end en time efter, at De har taget Tenofovir disoproxil Viatris, skal De tage en ny tablet. De behøver ikke tage en ny tablet, hvis De kaster op mere end en time efter, at De tog Tenofovir disoproxil Viatris-tabletten.

Hvis De holder op med at tage Tenofovir disoproxil Viatris

De må ikke holde op med at tage Tenofovir disoproxil Viatris, medmindre Deres læge har anbefalet det. Ophør med Tenofovir disoproxil Viatris kan nedsætte virkningen af den behandling, som Deres læge har anbefalet.

Hvis De har hepatitis B eller både HIV og hepatitis B samtidig (co-infektion), er det meget vigtigt, at De ikke ophører med behandlingen med Tenofovir disoproxil Viartis uden først at tale med Deres læge. Nogle patienter har symptomer på, eller deres blodprøver viser, at deres hepatitis er blevet forværret efter ophør med behandlingen med tenofovir disoproxil. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose bør behandlingen ikke ophøre, da det hos nogle patienter kan medføre forværring af deres hepatitis.

- Tal med Deres læge, før De holder op med at tage Tenofovir disoproxil Viartis, uanset årsagen, især hvis De oplever bivirkninger eller har en anden sygdom.
- Bemærker De nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, skal De omgående oplyse Deres læge herom, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.
- Kontakt Deres læge, før De igen begynder at tage Tenofovir disoproxil Viartis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under HIV-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve HIV-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger: Kontakt Deres læge omgående

- **Laktatacidose** (overskud af mælkesyre i blodet) er en **sjælden** (kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 patienter), men alvorlig bivirkning, som kan være dødelig. Følgende bivirkninger kan være tegn på laktatacidose:
- dyb, hurtig vejrtrækning
- døsighed
- kvalme, opkastning og mavesmerter

Hvis De tror, at De har **laktatacidose**, skal De omgående kontakte Deres læge.

Andre alvorlige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (kan opstå hos op til 1 ud af 100 patienter):

- **mavesmerter** på grund af betændelse i bugspytkirtlen
- beskadigelse af celler i nyrerne (de tubulære celler)

Følgende bivirkninger er **sjældne** (kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- nyrebetændelse, **udskillelse af store mængder urin og en fornemmelse af at være tørstig**
- **ændringer i urinen** og **rygsmerter** på grund af nyreproblemer, inklusive nyresvigt
- kalktab fra knoglerne (med **knoglesmerter**; kan nogle gange resultere i knoglebrud), som kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler)
- **fettlever**

Hvis De tror, at De har nogle af disse alvorlige bivirkninger, skal De kontakte Deres læge.

Hyppigste bivirkninger

Følgende bivirkninger er meget almindelige (kan opstå hos mindstere end 10 ud af 100 patienter/personer):

- diarré, opkastning, kvalme, svimmelhed, udslæt, svaghedsfølelse

Prøver kan også vise:

- fald i phosphat i blodet

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er **almindelige** (kan opstå hos op til 10 ud af 100 patienter):

- hovedpine, mavesmerter, træthed, oppustethed, afgang af tarmluft (flatulens), tab af knoglemasse

Prøver kan også vise:

- problemer med lever

Følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (kan opstå hos op til 1 ud af 100 patienter):

- nedbrydning af muskelvæv, smerter eller svaghed i musklerne

Prøver kan også vise:

- fald i blodets kaliumniveau
- øget kreatinin i blodet
- problemer med bugspytkirtlen

Nedbrydning af muskelvæv, kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter; kan nogle gange resultere i knoglebrud), muskelsmerter, muskelsvaghed og fald i blodets kalium- og phosphatniveau kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler).

Følgende bivirkninger er **sjældne** (kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- mavesmerter på grund af betændelse i leveren
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af Tenofovir disoproxil Viatris

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og pakningen efter (EXP). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

Til flasker: Skal anvendes inden for 90 dage efter første åbning.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tenofovir disoproxil Viatris indeholder:

- Aktivt stof: tenofovir disoproxil. Hver Tenofovir disoproxil Viatris-tablet indeholder 245 mg tenofovir disoproxil (som maleat).
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, lactosemonohydrat (se punkt 2, *Tenofovir disoproxil Viatris indeholder lactose*) hydroxypropylcellulose, vandfri kolloid silica, magnesiumstearat, hypromellose, titandioxid (E171), triacetin, indigotin aluminiumpigment (E132).

Udseende og pakningsstørrelser

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg filmovertrukne tabletter er lyseblå, runde, bikonvekse, præget med „TN245“ på den ene side og „M“ på den anden. Medicinen fås i plastikflasker med børnesikret hætte og forsegling med 30 filmovertrukne tabletter og som multipakninger med 90 filmovertrukne tabletter (3 flasker af 30 filmovertrukne tabletter). Flaskerne indeholder også tørremiddel. Tørremidlet må ikke spises.

Tabletterne fås også i blisterpakninger, som indeholder 10, 30 eller 30 × 1 (enkeltdosis) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

Fremstiller

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13,
Irland

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komarom, H-2900,
Ungarn

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Tyskland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Česká republika
Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatis ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland
Viatis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti
Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatis Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

España
Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland
Viatis Limited
Tel: + 353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Viatis Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd.
Τηλ: + 357 22863100

Lietuva
Viatis UAB
Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge
Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatis Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

Polska
Viatis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija
Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 2363 180

Slovenská republika
Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige
Viatis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viartis SIA
Tel: + 371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

De kan finde yderligere oplysninger om Tenofovir disoproxil Viartis på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>