

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tenofovirdisoproxil Zentiva 245 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Tenofovirdisoproxilphosphat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 203,7 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Längliche, hellblaue Filmtabletten mit den Abmessungen von ungefähr 17,2 mm x 8,2 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

HIV-1-Infektion

Tenofovirdisoproxil Zentiva wird in Kombination mit anderen antiretroviroalen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet.

Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von Tenofovirdisoproxil zur Behandlung einer HIV-1-Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (> 100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (< 10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten < 5.000 Kopien/ml). Tenofovirdisoproxil wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviroalen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen.

Tenofovirdisoproxil Zentiva wird auch zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis < 18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist.

Die Entscheidung für Tenofovirdisoproxil Zentiva zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren.

Hepatitis-B-Infektion

Tenofovirdisoproxil Zentiva wird angewendet für die Behandlung chronischer Hepatitis B bei Erwachsenen mit:

- kompensierter Lebererkrankung mit nachgewiesener aktiver viraler Replikation, dauerhaft erhöhten Alaninaminotransferase-(ALT-)Werten im Serum und histologischem Nachweis einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose (siehe Abschnitt 5.1).
- nachgewiesenem Lamivudin-resistenten Hepatitis-B-Virus (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).
- dekompensierter Lebererkrankung (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Tenofovirdisoproxil Zentiva wird angewendet für die Behandlung chronischer Hepatitis B bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit:

- kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener immunaktiver Erkrankung, d. h. aktiver viraler Replikation und dauerhaft erhöhten Serum-ALT-Werten oder histologischem Nachweis einer mäßigen bis schweren Entzündung und/oder Fibrose (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1). Hinsichtlich der Entscheidung zur Einleitung der Behandlung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie soll nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion und/oder der chronischen Hepatitis B erfahren ist.

Dosierung

HIV-1 und chronische Hepatitis B

Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht $\geq 35 \text{ kg}$:

Die empfohlene Dosis Tenofovirdisoproxil Zentiva für die Behandlung von HIV oder chronischer Hepatitis B ist 245 mg (eine Tablette) einmal täglich, zu einer Mahlzeit eingenommen.

Die Entscheidung zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen sollte unter sorgfältiger Betrachtung der individuellen Bedürfnisse des Patienten und unter Berücksichtigung der aktuellen Therapieleitlinien für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen einschließlich histologischer Ausgangsbefunde erfolgen. Der Nutzen einer langfristigen virologischen Suppression bei fortlaufender Behandlung muss gegen die Risiken abgewogen werden, die mit einer verlängerten Behandlung im Zusammenhang stehen, u. a. die Entstehung eines resistenten Hepatitis-B-Virus und die Unsicherheiten in Bezug auf die langfristigen Auswirkungen von Knochen- und Nierentoxizität (siehe Abschnitt 4.4).

Vor Beginn der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit kompensierter Lebererkrankung aufgrund einer HBeAg-positiven chronischen Hepatitis B sollten die Serum-ALT-Werte mindestens 6 Monate lang dauerhaft erhöht sein; bei Patienten mit HBeAg-negativer Erkrankung mindestens 12 Monate lang.

Behandlungsdauer bei Erwachsenen und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis B

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht bekannt. Eine Beendigung der Behandlung kann wie nachfolgend beschrieben in Erwägung gezogen werden:

- Bei HBeAg-positiven Patienten ohne Zirrhose sollte die Behandlung mindestens 12 Monate nach einer bestätigten HBe-Serokonversion (HBeAg-Verlust und HBV-DNA-Verlust mit Nachweis von anti-HBe-Ak in zwei aufeinanderfolgenden Serumproben im Abstand von mindestens 3-6 Monaten) oder bis zu einer HBs-Serokonversion oder bis zu einem Verlust der Wirksamkeit (siehe Abschnitt 4.4) durchgeführt werden. Die Serum-ALT- und HBV-DNA-Spiegel sollten nach Absetzen der Behandlung regelmäßig überwacht werden, um einen späteren virologischen Rückfall zu erkennen.
- Bei HBeAg-negativen Patienten ohne Zirrhose sollte die Behandlung mindestens bis zu einer HBs-Serokonversion oder bis zu einem nachgewiesenen Verlust der Wirksamkeit durchgeführt werden. Ein Absetzen der Behandlung kann auch erwogen werden, wenn eine stabile virologische Suppression erreicht wurde (d. h. über mindestens 3 Jahre), vorausgesetzt, dass die ALT- und HBV-DNA-Werte im Serum nach Beendigung der Behandlung regelmäßig untersucht werden, um einen späteren virologischen Rückfall zu erkennen. Bei einer längerfristigen Behandlungsdauer von mehr als 2 Jahren wird eine regelmäßige Überprüfung des Behandlungsschemas empfohlen, um sicherzustellen, dass die gewählte Behandlung für den Patienten weiterhin angemessen ist.

Bei erwachsenen Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung oder Zirrhose wird nicht empfohlen, die Behandlung zu beenden.

Kinder und Jugendliche

HIV-1

Geringere Dosen Tenofovir (dem Wirkstoff von Tenofovirdisoproxil Zentiva) werden zur Behandlung der HIV-1-Infektion und der chronischen Hepatitis B pädiatrischer Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren eingesetzt. Da Tenofovirdisoproxil Zentiva nur als 245-mg-Filmtablette zur Verfügung steht, ist es zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren nicht geeignet. Es sollte geprüft werden, ob geeignete andere Darreichungsformen verfügbar sind.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofovirdisoproxil bei HIV-1-infizierten Kindern oder Kindern mit chronischer Hepatitis B im Alter von unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Versäumte Dosis

Wenn ein Patient die Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zu einer Mahlzeit nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva um mehr als 12 Stunden versäumt und es fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen. Wenn der Patient später als 1 Stunde nach der Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva erbricht, ist keine weitere Dosis erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosisempfehlung für Patienten über 65 Jahre erlauben (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Tenofovir wird über die Niere eliminiert, und die Exposition gegenüber Tenofovir steigt bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

Erwachsene

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofovirdisoproxil bei erwachsenen Patienten mit mittelgradiger und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) vor. Daten zum Langzeit-Sicherheitsprofil bei leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) wurden nicht evaluiert. Tenofovirdisoproxil sollte deshalb bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko überwiegt.

Leichte Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min)

Begrenzte Daten aus klinischen Studien unterstützen die einmal tägliche Dosierung von 245 mg Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung.

Mittelgradige Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min)

Wenn die Anwendung niedrigerer Dosen nicht möglich ist, sind verlängerte Dosierungsintervalle bei Anwendung der 245-mg-Filmtabletten denkbar.

Eine Anwendung von 245 mg Tenofovirdisoproxil alle 48 Stunden ist möglich. Dies basiert auf der Modellierung von pharmakokinetischen Daten nach Einmalgabe bei HIV-negativen und nicht-HBV-infizierten Probanden mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz mit Hämodialyse-Pflichtigkeit, wurde aber nicht durch Daten aus

klinischen Studien bestätigt. Deshalb sollten bei diesen Patienten das klinische Ansprechen auf die Behandlung sowie die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und hämodialysepflichtige Patienten

Da angemessene Dosisanpassungen mit diesem Arzneimittel aufgrund fehlender alternativer Tablettenstärken nicht vorgenommen werden können, wird die Anwendung in dieser Patientengruppe nicht empfohlen. Wenn keine alternative Therapiemöglichkeit besteht, können verlängerte Dosierungsintervalle bei Anwendung der 245 mg Filmtabletten wie folgt angewendet werden:

Schwere Nierenfunktionsstörung: 245 mg Tenofovirdisoproxil können alle 72–96 Stunden angewendet werden (Dosierung: zweimal wöchentlich).

Hämodialysepflichtige Patienten: 245 mg Tenofovirdisoproxil können alle 7 Tage im Anschluss an eine Hämodialyse-Sitzung angewendet werden*.

Diese Anpassungen des Dosierungsintervalls beruhen nicht auf Daten aus klinischen Studien. Simulationen zeigen, dass die verlängerten Dosierungsintervalle der Tenofovirdisoproxil Zentiva 245 mg Filmtabletten möglicherweise nicht optimal sind und zu einer erhöhten Toxizität und ungenügender Wirksamkeit führen könnten. Deshalb müssen das klinische Ansprechen und die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

*Im Allgemeinen eine Dosis pro Woche, wobei von wöchentlich drei Hämodialyse-Sitzungen von jeweils ca. 4 Stunden Dauer ausgegangen wird bzw. nach Abschluss einer Hämodialyse von 12 Stunden Dauer.

Für Patienten, die keine Hämodialyse erhalten und eine Kreatinin-Clearance < 10 ml/min aufweisen, konnten keine Dosisempfehlungen aufgestellt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Tenofovirdisoproxil bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Wenn Tenofovirdisoproxil Zentiva bei Patienten mit chronischer Hepatitis B, mit oder ohne HIV-Koinfektion, abgesetzt wird, sollten diese Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Tenofovirdisoproxil Zentiva Tabletten sollten einmal täglich zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Bei Patienten, die große Schwierigkeiten haben, Tabletten zu schlucken, kann Tenofovirdisoproxil Zentiva ausnahmsweise nach Auflösen der Tablette in mindestens 100 ml Wasser, Orangensaft oder Traubensaft eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Allen HBV-infizierten Patienten sollte angeboten werden, einen Test auf HIV-Antikörper durchführen zu lassen, bevor sie mit der Tenofovirdisoproxil-Therapie beginnen (siehe unten *Koinfektion mit HIV-1 und Hepatitis B*).

Hepatitis B

Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass Tenofovirdisoproxil das Risiko einer HBV-Übertragung auf andere durch sexuellen Kontakt oder kontaminiertes Blut nicht verhindert. Es müssen weiterhin geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

- Tenofovirdisoproxil Zentiva darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofovirdisoproxil oder Tenofoviralafenamid enthalten.
- Tenofovirdisoproxil Zentiva darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dreifach-Therapie mit Nukleosiden/Nukleotiden

Im Rahmen einer Kombinationstherapie aus Tenofovirdisoproxil mit Lamivudin und Abacavir oder mit Lamivudin und Didanosin, in der jeweils alle drei Substanzen einmal täglich gegeben wurden, kam es bei HIV-Patienten zu einer hohen Rate an frühem virologischem Versagen und Resistenzentwicklung.

Wirkung auf die Nieren und Knochen bei Erwachsenen

Wirkung auf die Nieren

Tenofovir wird hauptsächlich renal eliminiert. Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden in der klinischen Praxis im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofovirdisoproxil berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Überwachung der Nierenfunktion

Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Tenofovirdisoproxil zu berechnen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung nach 2 bis 4 Behandlungswochen, nach 3 Behandlungsmonaten und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Behandlung bei bestehender Nierenerkrankung

Bei allen mit Tenofovirdisoproxil behandelten erwachsenen Patienten mit einem Serumphosphatspiegel von < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder einer auf < 50 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe *Proximale Tubulopathie* in Abschnitt 4.8). Bei erwachsenen Patienten, bei denen die Kreatinin-Clearance auf < 50 ml/min oder die Serumphosphatkonzentration auf < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, sollte außerdem eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofovirdisoproxil erwogen werden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofovirdisoproxil erwogen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln und Risiko der Nierentoxizität

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel (z. B. Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2) sollte die Anwendung von Tenofovirdisoproxil vermieden werden. Ist die

gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, sollte die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren nicht steroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSAIDs) berichtet. Falls Tenofovirdisoproxil gleichzeitig mit einem NSAID verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.

Bei Patienten, die Tenofovirdisoproxil in Kombination mit einem mit Ritonavir oder Cobicistat geboosterten Proteasehemmer erhielten, wurde ein höheres Risiko für eine Nierenfunktionsstörung berichtet. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung sollte die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil mit einem geboosterten Proteasehemmer sorgfältig geprüft werden.

Tenofovirdisoproxil wurde klinisch nicht bei Patienten untersucht, die Arzneimittel erhielten, welche über denselben renalen Stoffwechselweg, einschließlich der Transportproteine *human organic anion transporter* (hOAT) 1 und 3 oder MRP 4, sezerniert werden (z. B. Cidofovir, ein bekanntermaßen nephrotoxisches Arzneimittel). Diese renalen Transportproteine könnten für die tubuläre Sekretion und teilweise für die renale Ausscheidung von Tenofovirdisoproxil verantwortlich sein. Infolgedessen könnte sich die Pharmakokinetik dieser Arzneimittel, welche über denselben renalen Stoffwechselweg, einschließlich der Transportproteine hOAT 1 und 3 oder MRP 4, sezerniert werden, verändern, wenn sie zusammen angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen, es sei denn, sie ist unbedingt notwendig. In letzterem Fall sollte aber die Nierenfunktion wöchentlich überprüft werden (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktionsstörung

Das renale Sicherheitsprofil für Tenofovirdisoproxil wurde nur in sehr begrenztem Umfang bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) untersucht.

Erwachsene Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min, einschließlich hämodialysepflichtiger Patienten

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor. Tenofovirdisoproxil sollte deshalb nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko überwiegt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und bei hämodialysepflichtigen Patienten wird die Anwendung von Tenofovirdisoproxil nicht empfohlen. Wenn keine alternative Therapiemöglichkeit besteht, muss das Dosisintervall angepasst werden, und die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wirkung auf die Knochen

Knochenanomalien, wie z. B. eine Osteomalazie, die sich als persistierende oder verschlimmernde Knochenschmerzen manifestieren und in seltenen Fällen zu Frakturen beitragen können, sind möglicherweise mit einer durch Tenofovirdisoproxil induzierten proximalen renalen Tubulopathie assoziiert (siehe Abschnitt 4.8).

In randomisierten kontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu 144 Wochen wurde bei HIV- oder HBV-infizierten Patienten im Zusammenhang mit Tenofovirdisoproxil ein Absinken der Knochenmineraldichte (BMD, *bone mineral density*) beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Diese Abnahmen der BMD besserten sich im Allgemeinen nach Absetzen der Behandlung.

In anderen (prospektiven und Querschnitts-)Studien wurde das größte Absinken der BMD bei Patienten beobachtet, die Tenofovirdisoproxil im Rahmen einer Behandlung erhielten, die einen geboosterten Proteasehemmer beinhaltete. Angesichts der mit Tenofovirdisoproxil assoziierten Knochenanomalien und der begrenzten Langzeitdaten über die Auswirkungen von Tenofovirdisoproxil auf die Knochengesundheit und das Frakturrisiko, sollten bei Patienten mit

Osteoporose oder mit Knochenfrakturen in der Anamnese alternative Behandlungen in Erwägung gezogen werden.

Bei vermuteten oder nachgewiesenen Knochenanomalien sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

Bei vermuteten oder nachgewiesenen Knochenanomalien sollte entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

Wirkung auf die Nieren und Knochen bei Kindern und Jugendlichen

Langzeiteffekte der Knochen- und Nierentoxizität sind bislang unzureichend geklärt. Darüber hinaus ist die Nierentoxizität nicht mit völliger Sicherheit reversibel. Deshalb wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um in jedem Einzelfall Nutzen und Risiko einer Behandlung gegeneinander abzuwägen, eine geeignete Überwachung während der Behandlung zu bestimmen (einschließlich der Entscheidung zum Absetzen der Behandlung) und die Notwendigkeit einer Supplementierung zu prüfen.

Wirkung auf die Nieren

In der klinischen Studie GS-US-104-0352 wurde bei HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren über renale Nebenwirkungen berichtet, die mit einer proximalen renalen Tubulopathie zu vereinbaren waren (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Überwachung der Nierenfunktion

Wie bei Erwachsenen sollte die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphatkonzentration) vor Beginn der Therapie bestimmt und während der Behandlung überwacht werden (siehe oben).

Behandlung bei bestehender Nierenerkrankung

Bei allen mit Tenofovirdisoproxil behandelten pädiatrischen Patienten mit einem bestätigten Serumphosphatspiegel von < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe *Proximale Tubulopathie* in Abschnitt 4.8). Bei vermuteten oder nachgewiesenen Nierenanomalien sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden, um über eine Unterbrechung der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil zu entscheiden.

Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofovirdisoproxil erwogen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln und Risiko der Nierentoxizität

Es gelten dieselben Empfehlungen wie für Erwachsene (siehe oben).

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung von Tenofovirdisoproxil bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Eine Behandlung mit Tenofovirdisoproxil sollte bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht begonnen werden und bei pädiatrischen Patienten, die während der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, abgebrochen werden.

Wirkung auf die Knochen

Tenofovirdisoproxil Zentiva kann eine Verminderung der BMD verursachen. Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit Tenofovirdisoproxil auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Fraktur-Risiko sind nicht geklärt (siehe Abschnitt 5.1).

Werden bei pädiatrischen Patienten Knochenanomalien nachgewiesen oder vermutet, sollte der Rat eines Endokrinologen und/oder Nephrologen eingeholt werden.

Lebererkrankung

Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei lebertransplantierten Patienten sind sehr begrenzt.

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofovirdisoproxil bei HBV-infizierten Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung und einem Child-Pugh-Turcotte-Score (CPT-Score) > 9 vor. Diese Patienten können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer hepatischer oder renaler Nebenwirkungen haben. Daher sollten bei dieser Patientengruppe die Leber-, Gallen- und Nierenwerte engmaschig überwacht werden.

Exazerbationen der Hepatitis

Entzündungsschübe während der Behandlung: Spontane Exazerbationen bei chronischer Hepatitis B sind relativ häufig und durch einen vorübergehenden Anstieg des Serumspiegels der Alaninaminotransferase (ALT) charakterisiert. Nach Beginn einer antiviralen Therapie kann der ALT-Spiegel bei manchen Patienten ansteigen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung waren die erhöhten ALT-Spiegel im Serum im Allgemeinen nicht von einem Anstieg der Bilirubinkonzentrationen im Serum oder einer Dekompensation begleitet. Patienten mit Leberzirrhose tragen ein höheres Risiko für eine Dekompensation nach einer Hepatitis-Exazerbation und sollten deshalb während der Therapie engmaschig überwacht werden.

Entzündungsschübe nach Beendigung der Behandlung: Akute Exazerbationen der Hepatitis wurden auch bei Patienten berichtet, die die Hepatitis-B-Therapie beendet haben. Hepatitis-Exazerbationen nach der Behandlung gehen gewöhnlich mit einem Anstieg der HBV-DNA einher und die meisten Fälle scheinen selbst-limitierend zu verlaufen. Es wurden jedoch schwere Exazerbationen, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die Leberfunktion sollte nach Beendigung der Hepatitis-B-Therapie mindestens 6 Monate durch wiederholte klinische- und Laboruntersuchungen überwacht werden. Eine erneute Hepatitis-B-Therapie kann erforderlich sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.

Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung sind Hepatitis-Exazerbationen besonders kritisch und verlaufen manchmal tödlich.

Koinfektion mit Hepatitis C oder D: Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit von Tenofovir bei Patienten vor, die mit dem Hepatitis-C- oder -D-Virus koinfiziert sind.

Koinfektion mit HIV-1 und Hepatitis B: Wegen des Risikos einer Resistenzentwicklung der HI-Viren sollte Tenofovirdisoproxil bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten nur als Teil einer angemessenen antiretroviralen Kombinationstherapie angewendet werden. Bei Patienten mit bestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es während einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Anomalien der Leberfunktion. Diese Patienten sollten gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss erwogen werden, die Behandlung zu unterbrechen oder zu beenden. Es sollte jedoch beachtet werden, dass Anstiege der ALT-Werte als Teil des antiviralen Therapieansprechens unter Tenofovir angesehen werden können, siehe oben unter *Exazerbationen der Hepatitis*.

Verabreichung mit bestimmten Hepatitis-C-Virostatika

Bei der gemeinsamen Verabreichung von Tenofovirdisoproxil mit Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir erhöhten sich nachweislich die Plasmakonzentrationen von Tenofovir, vor allem bei einer gleichzeitigen HIV-Therapie, die Tenofovirdisoproxil und einen pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthielt.

Im Umfeld von Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil nicht bestätigt. Die möglichen Risiken und Vorteile einer

gemeinsamen Verabreichung von Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und Tenofovirdisoproxil in Verbindung mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir oder Darunavir) müssen abgewogen werden, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen. Patienten, die Tenofovirdisoproxil zusammen mit Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, müssen auf mit Tenofovirdisoproxil assoziierte unerwünschte Ereignisse überwacht werden.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralnen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaße beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Seltener wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralnen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung aufraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Ältere Patienten

Die Anwendung von Tenofovirdisoproxil bei Patienten im Alter von über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Tenofovirdisoproxil Vorsicht geboten.

Sonstige Bestandteile

Tenofovirdisoproxil Zentiva enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Geht man von *In-vitro*-Test-Ergebnissen und den bekannten Eliminationswegen von Tenofovir aus, ist das Potential für CYP450-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Tenofovir und anderen Arzneimitteln gering.

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Tenofovirdisoproxil Zentiva darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofovirdisoproxil oder Tenoviralafenamid enthalten.

Tenofovirdisoproxil Zentiva darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

Didanosin

Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 1).

Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden

Da Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, kann die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion über die Transportproteine hOAT 1, hOAT 3 oder MRP 4 (z. B. Cidofovir) konkurrieren, die Serumkonzentration von Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln, wie z. B., aber nicht ausschließlich Aminoglykosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2, sollte die Anwendung von Tenofovirdisoproxil vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Da Tacrolimus die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, sollte diese engmaschig überwacht werden, wenn Tacrolimus gleichzeitig mit Tenofovirdisoproxil angewendet wird.

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Tenofovirdisoproxil und anderen Arzneimitteln sind in Tabelle 1 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „b.i.d.“ zweimal täglich und „q.d.“ einmal täglich.

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Tenofovirdisoproxil und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{\max}, C_{\min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
ANTINFECTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
Proteasehemmer		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C_{\max} : ↓ 28 % C_{\min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C_{\max} : ↑ 34 % C_{\min} : ↑ 29 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/Ritonavir: Kein signifikanter Effekt auf die PK-Parameter von Lopinavir/Ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C_{\max} : ↔ C_{\min} : ↑ 51 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Kein signifikanter Effekt auf die PK-Parameter von Darunavir/Ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C_{\min} : ↑ 37 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
NRTIs		
Didanosin	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40–60 %.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Eine erhöhte systemische Exposition gegenüber Didanosin kann das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöhen. Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, die mitunter tödlich verlaufen, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin mit einer Dosis von 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4-Zellzahl assoziiert: Diese ist möglicherweise durch eine intrazelluläre Interaktion verursacht, die zu einem Anstieg an phosphoryliertem (d. h. aktivem) Didanosin führte. Wurde eine auf 250 mg verringerte Dosis von Didanosin gleichzeitig mit Tenofovirdisoproxil zur Behandlung der HIV-1-Infektion angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen berichtet.</p>
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovirdisoproxil darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tenofovirdisoproxil mit Entecavir zeigten sich keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.
Virostatika gegen den Hepatitis-C-Virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C _{max} : ↑ 68 % C _{min} : ↑ 118 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63 % Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45 % Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47 % C _{min} : ↑ 47 %	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gemeinsame Verabreichung von Tenofovirdisoproxil, Ledipasvir/Sofosbuvir und Atazanavir/Ritonavir, können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovир: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovир, bedingt durch eine gemeinsame Verabreichung von Tenofovirdisoproxil, Ledipasvir/Sofosbuvir und Darunavir/Ritonavir, können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen.</p> <p>Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxil assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovир, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir und Atazanavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovир: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovир, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir und Darunavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovир, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir und Lopinavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %</p>	<p>Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxil assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und Efavirenz ist davon auszugehen, dass die Plasmakonzentrationen von Velpatasvir absinken. Die gleichzeitige Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und efavirenzhaltigen Therapien wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %</p>	<p>Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxil assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
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/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}:↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und Darunavir/Ritonavir, können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten Nebenwirkungen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4),</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % C_{min}: ↔</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

¹ Die Daten stammen von einer gleichzeitigen Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir. Eine zeitversetzte Verabreichung (12 Stunden Abstand) zeigte ähnliche Ergebnisse.

² Wichtigster zirkulierender Metabolit von Sofosbuvir.

³ Studie, die mit zusätzlich 100 mg Voxilaprevir durchgeführt wurde, um eine bei HCV-infizierten Patienten erwartete Voxilaprevir-Exposition zu erreichen.

Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tenofovirdisoproxil mit Emtricitabin, Lamivudin, Indinavir, Efavirenz, Nelfinavir, Saquinavir (Ritonavir geboostert), Methadon, Ribavirin, Rifampicin, Tacrolimus oder dem hormonellen Verhütungsmittel Norgestimat/Ethinylestradiol zeigten sich keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Tenofovirdisoproxil muss zu den Mahlzeiten eingenommen werden, da Nahrungsaufnahme die Bioverfügbarkeit von Tenofovir erhöht (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Umfassende Erfahrungen an schwangeren Frauen (über 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Tenofovirdisoproxil hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Falls notwendig, kann eine Anwendung von Tenofovirdisoproxil während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

In der Fachliteratur wurde gezeigt, dass eine Exposition gegenüber Tenofovirdisoproxil im dritten Trimester der Schwangerschaft das Risiko einer HBV-Übertragung von der Mutter auf das Kind verringert, wenn Müttern Tenofovirdisoproxil verabreicht wird, zusätzlich zur Verabreichung von Hepatitis B-Immunglobulin und einer Hepatitis B-Impfung bei den Säuglingen.

In drei kontrollierten klinischen Studien erhielten insgesamt 327 Schwangere mit chronischer HBV-Infektion ab der 28. bis 32. Schwangerschaftswoche durchgehend bis zu ein bis zwei Monate nach der Geburt einmal täglich Tenofovirdisoproxil (245 mg). Die Frauen und ihre Säuglinge wurden bis zu 12 Monate nach der Entbindung weiter beobachtet. Diese Daten ergaben keine Warnsignale bezüglich der Sicherheit.

Stillzeit

Im Allgemeinen kann eine Mutter mit Hepatitis B ihren Säugling stillen, wenn für das Neugeborene bei der Geburt angemessene Maßnahmen zur Hepatitis-B-Prävention ergriffen werden.

Tenofovir geht in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über und die Exposition von Säuglingen über die Muttermilch wird als vernachlässigbar angesehen. Obwohl Langzeitdaten nur begrenzt verfügbar sind, wurden keine Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen berichtet. HBV-infizierte Mütter, die Tenofovirdisoproxil anwenden, dürfen stillen.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter nicht stillen.

Fertilität

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zum Einfluss von Tenofovirdisoproxil auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Tenofovirdisoproxil in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Dennoch sollten Patienten darüber informiert werden, dass während der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil über Schwindelgefühle berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

HIV-1 und Hepatitis B: Bei mit Tenofovirdisoproxil behandelten Patienten wurden in seltenen Fällen Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und gelegentliche Ereignisse proximaler renaler Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Tenofovirdisoproxil Zentiva behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

HIV-1: Bei etwa einem Drittel der Patienten sind nach einer Kombinationsbehandlung mit Tenofovirdisoproxil und anderen antiretroviralnen Wirkstoffen Nebenwirkungen zu erwarten. Bei diesen Nebenwirkungen handelt es sich meist um leichte bis mittelgradige gastrointestinale Beschwerden. Ungefähr 1 % der mit Tenofovirdisoproxil behandelten erwachsenen Patienten beendete die Behandlung aufgrund von Magen-Darm-Beschwerden.

Hepatitis B: Bei etwa einem Viertel der Patienten sind nach einer Behandlung mit Tenofovirdisoproxil Nebenwirkungen zu erwarten, die meisten davon in leichter Ausprägung. In klinischen Studien an HBV-infizierten Patienten war die am häufigsten auftretende Nebenwirkung von Tenofovirdisoproxil Übelkeit (5,4 %).

Über akute Exazerbationen der Hepatitis wurde bei Patienten sowohl während der Behandlung als auch nach Beendigung der Hepatitis-B-Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Nebenwirkungen von Tenofovirdisoproxil basiert auf Sicherheitsdaten aus klinischen Studien sowie auf Erkenntnissen seit der Markteinführung. Sämtliche Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 gezeigt.

Klinische Studien zu HIV-1: Die Beurteilung der Nebenwirkungen aus klinischen Studiendaten zu HIV-1 basiert auf Erfahrungen aus zwei Studien mit 653 vorbehandelten Patienten und einer doppelblinden kontrollierten Vergleichsstudie mit 600 nicht vorbehandelten Patienten. Die vorbehandelten Patienten wurden 24 Wochen mit Tenofovirdisoproxil (n = 443) oder mit Placebo (n = 210) jeweils in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln behandelt. Die nicht vorbehandelten Patienten erhielten 144 Wochen lang Tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 299) oder Stavudin (n = 301) in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz.

Klinische Studien zu Hepatitis B: Die Beurteilung der Nebenwirkungen aus klinischen Studiendaten zu HBV basiert vorwiegend auf Erfahrungen aus zwei doppelblinden kontrollierten Vergleichsstudien mit 641 erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B und kompensierter Lebererkrankung, die 48 Wochen lang einmal täglich mit Tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 426) oder mit Adefovirdipivoxil 10 mg (n = 215) behandelt wurden. Die Nebenwirkungen, die während der Weiterbehandlung über 384 Wochen beobachtet wurden, waren konsistent mit dem Sicherheitsprofil von Tenofovirdisoproxil. Im Anschluss an einen anfänglichen Rückgang um ungefähr $-4,9$ ml/min (nach der Cockcroft-Gault-Formel) bzw. $-3,9$ ml/min/1,73 m² (nach der MDRD-Formel [*modification of diet in renal disease*]) nach den ersten 4 Behandlungswochen betrug die Rate der jährlichen Verschlechterung der Nierenfunktion nach Studienbeginn bei Patienten unter Tenofovirdisoproxil $-1,41$ ml/min pro Jahr (nach der Cockcroft-Gault-Formel) bzw. $-0,74$ ml/min/1,73 m² pro Jahr (nach der MDRD-Formel).

Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung: Das Sicherheitsprofil von Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung wurde in einer doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie (GS-US-174-0108) beurteilt, in der erwachsene Patienten über 48 Wochen Tenofovirdisoproxil (n = 45) oder Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil (n = 45) oder Entecavir (n = 22) erhielten.

Im Behandlungsarm mit Tenofovirdisoproxil brachen 7 % der Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab; bei 9 % der Patienten kam es bis Woche 48 zu einem bestätigten Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl oder zu einem bestätigten Serumphosphatspiegel < 2 mg/dl; es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den kombinierten Tenofovir-Gruppen und der Entecavir-Gruppe. Nach 168 Wochen zeigten 16 % (7/45) aus der Tenofovirdisoproxil-Gruppe, 4 % (2/45) aus der Gruppe mit Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil und 14 % (3/22) aus der Entecavir-Gruppe Unverträglichkeiten. 13 % (6/45) aus der Tenofovirdisoproxil-Gruppe, 13 % (6/45) aus der Gruppe mit Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil und 9 % (2/22) aus der Entecavir-Gruppe hatten einen bestätigten Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl oder einen bestätigten Serumphosphatspiegel < 2 mg/dl.

Zu Woche 168 war die Rate der Todesfälle in der Patientenpopulation mit dekompensierter Lebererkrankung 13 % (6/45) in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe, 11 % (5/45) in der Gruppe mit Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil und 14 % (3/22) in der Entecavir-Gruppe. Die Rate des hepatozellulären Karzinoms war 18 % (8/45) in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe, 7 % (3/45) in der Gruppe mit Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil und 9 % (2/22) in der Entecavir-Gruppe.

Patienten mit einem hohen CPT-Score zu Studienbeginn hatten ein höheres Risiko für das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Lamivudin-resistenter chronischer Hepatitis B: In einer randomisierten, doppelblinden Studie (GS-US-174-0121), in der 280 Lamivudin-resistente Patienten über 240 Wochen mit Tenofovirdisoproxil (n = 141) oder Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (n = 139) behandelt wurden, zeigten sich keine neuen Nebenwirkungen von Tenofovirdisoproxil.

Die Nebenwirkungen, die vermutlich (zumindest möglicherweise) mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, sind nach Organ system und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) oder selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabelle 2: Nebenwirkungen im tabellarischen Überblick, die gemäß den Erfahrungen aus klinischen Studien und den Erkenntnissen seit der Markteinführung mit Tenofovirdisoproxil in Zusammenhang stehen

Häufigkeit	Tenofovirdisoproxil
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>	
Sehr häufig:	Hypophosphatämie ¹
Gelegentlich:	Hypokaliämie ¹
Selten:	Laktatazidose
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	
Sehr häufig:	Schwindelgefühl
Häufig:	Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	
Sehr häufig:	Diarröh, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Bauchschmerzen, Völlegefühl, Flatulenz
Gelegentlich:	Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	
Häufig:	Erhöhte Transaminasen
Selten:	Hepatosteatose, Hepatitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	
Sehr häufig:	Hautausschlag
Selten:	Angioödem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</i>	
Häufig	Abnahme der Knochenmineraldichte ³
Gelegentlich:	Rhabdomyolyse ¹ , Muskelschwäche ¹
Selten:	Osteomalazie (sich äußernd durch Knochenschmerzen und selten beitragend zu Frakturen) ^{1,2} , Myopathie ¹
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>	
Gelegentlich:	Erhöhter Kreatininwert, proximale renale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom)
Selten:	Akutes Nierenversagen, Nierenversagen, akute Tubulusnekrose, Nephritis (einschließlich akuter interstitieller Nephritis) ² , nephrogener Diabetes insipidus
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>	
Sehr häufig:	Asthenie
Häufig:	Müdigkeit

¹ Diese Nebenwirkung kann infolge einer proximalen renalen Tubulopathie auftreten. Liegt diese Erkrankung nicht vor, wird Tenofovirdisoproxil nicht als Ursache betrachtet.

² Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung gemeldet. Weder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien noch in dem sogenannten Expanded Access Programm für Tenofovirdisoproxil wurde diese Nebenwirkung beobachtet. Die Häufigkeitskategorie ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien und im Rahmen des Expanded Access Programms mit Tenofovirdisoproxil behandelt wurden (n = 7.319).

³ Die Häufigkeit dieser Nebenwirkung wurde auf der Grundlage von Sicherheitsdaten aus verschiedenen klinischen Studien mit TDF bei HBV-infizierten Patienten geschätzt. Siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

HIV-1 und Hepatitis B:

Nierenfunktionsstörungen

Da Tenofovirdisoproxil Zentiva Nierenschäden hervorrufen kann, wird die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 *Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil*). In

der Regel klang eine proximale renale Tubulopathie nach dem Absetzen von Tenofovirdisoproxil ab oder verbesserte sich. Allerdings verbesserte sich bei einigen Patienten trotz des Absetzens von Tenofovirdisoproxil die verringerte Kreatinin-Clearance nicht wieder vollständig. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung (beispielsweise Patienten mit schon bestehenden Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel erhalten) besteht ein erhöhtes Risiko, dass es bei ihnen trotz des Absetzens von Tenofovirdisoproxil zu einer unvollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt (siehe Abschnitt 4.4).

Laktatazidose

Fälle von Laktatazidose wurden bei der Einnahme von Tenofovirdisoproxil allein oder in Kombination mit anderen antiretroviralnen Mitteln berichtet. Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie einer dekompensierten Lebererkrankung oder Patienten, die Begleitmedikamente erhalten, von denen bekannt ist, dass sie eine Laktatazidose auslösen, haben ein erhöhtes Risiko, während der Tenofovirdisoproxilbehandlung eine schwere Laktatazidose zu bekommen, einschließlich tödlicher Verläufe.

HIV-1:

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralnen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Hepatitis B:

Hepatitis-Exazerbationen während der Behandlung

In Studien an Patienten, die zuvor nicht mit Nukleosiden behandelt worden waren, kam es während der Behandlung bei 2,6 % der mit Tenofovirdisoproxil-behandelten Patienten zu einem > 10-fachen Anstieg der ALT-Werte gegenüber dem oberen Normalwert mit einem > 2-fachen Anstieg gegenüber dem Ausgangswert. Der Anstieg der ALT-Werte trat im Median nach 8 Wochen auf und bildete sich bei fortgesetzter Therapie zurück. Bei der Mehrzahl der Fälle war der Anstieg der ALT-Werte mit einer Verringerung der Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$ Kopien/ml assoziiert, die vor dem Anstieg der ALT-Werte oder gleichzeitig mit diesem auftrat. Während der Behandlung ist eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).

Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung

Bei HBV-infizierten Patienten traten nach Beendigung der HBV-Behandlung klinische und laborchemische Zeichen von Exazerbationen der Hepatitis auf (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

HIV-1

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf zwei randomisierten Studien (GS-US-104-0321 und GS-US-104-0352) bei 184 HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten (im Alter von 2 bis < 18 Jahren), die über 48 Wochen eine Behandlung mit Tenofovirdisoproxil (n = 93) oder Placebo/einem aktiven Vergleichsarzneimittel (n = 91) in Kombination mit anderen antiretroviralnen Arzneimitteln erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). Die Nebenwirkungen, die bei den mit Tenofovirdisoproxil behandelten

pädiatrischen Patienten beobachtet wurden, waren mit denen vergleichbar, die in klinischen Studien zu Tenofovirdisoproxil bei Erwachsenen beobachtet wurden (siehe Abschnitte 4.8 *Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen* und 5.1).

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei HIV-1-infizierten Jugendlichen waren die BMD Z-Scores der Patienten, die Tenofovirdisoproxil erhielten, niedriger als die der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Bei HIV-1-infizierten Kindern waren die BMD Z-Scores der Patienten, die zu Tenofovirdisoproxil wechselten, niedriger als die der Patienten, die ihre Stavudin- oder Zidovudin-haltige Therapie beibehielten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

In der Studie GS-US-104-0352 brachen 8 von 89 pädiatrischen Patienten (9,0 %), die mit Tenofovirdisoproxil behandelt wurden (mediane Exposition gegenüber Tenofovirdisoproxil: 331 Wochen), die Studienmedikation aufgrund von renalen unerwünschten Ereignissen ab. Fünf Patienten (5,6 %) wiesen Laborbefunde auf, die klinisch mit einer proximalen renalen Tubulopathie vereinbar waren, 4 von diesen Patienten brachen die Therapie mit Tenofovirdisoproxil ab. Sieben Patienten hatten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zwischen 70 und 90 ml/min/1,73 m². Darunter waren 3 Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Abnahme der geschätzten GFR, die sich nach dem Absetzen von Tenofovirdisoproxil verbesserte.

Chronische Hepatitis B

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf einer randomisierten Studie (Studie GS-US-174-0115) bei 106 jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) mit chronischer Hepatitis B, die eine Behandlung mit Tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) oder Placebo (n = 54) über 72 Wochen erhalten haben, sowie auf einer randomisierten Studie (Studie GS-US-174-0144) an 89 Patienten mit chronischer Hepatitis B (im Alter von 2 bis < 12 Jahren), die eine Behandlung mit Tenofovirdisoproxil (n = 60) oder Placebo (n = 29) über 48 Wochen erhalten haben. Die Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden, die eine Behandlung mit Tenofovirdisoproxil erhielten, stimmten mit den Nebenwirkungen überein, welche in klinischen Studien mit Tenofovirdisoproxil bei Erwachsenen beobachtet wurden (siehe Abschnitte 4.8 *Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen* und 5.1).

Bei HBV-infizierten Jugendlichen wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Die BMD Z-Scores waren bei Patienten, die Tenofovirdisoproxil erhielten, niedriger als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Anwendung von Tenofovirdisoproxil bei Patienten über 65 Jahre wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Tenofovirdisoproxil Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Da Tenofovirdisoproxil nierentoxisch wirken kann, wird eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion bei mit Tenofovirdisoproxil Zentiva behandelten erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2). Die Anwendung von Tenofovirdisoproxil bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen von Toxizität (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3) zu beobachten, und falls erforderlich, müssen entsprechende unterstützende Standardtherapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Behandlung

Tenofovir kann durch Hämodialyse aus dem Organismus entfernt werden; der Medianwert der Hämodialyse-Clearance-Rate beträgt 134 ml/min. Es ist nicht bekannt, ob Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; Nukleosid- und Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer, ATC-Code: J05AF07.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Tenofovirdisoproxilphosphat ist das Phosphatsalz des Prodrug Tenofovirdisoproxil. Tenofovirdisoproxil wird resorbiert und in den wirksamen Bestandteil Tenofovir, ein Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid-)Analogon, umgewandelt. Tenofovir wird dann durch konstitutiv exprimierte zelluläre Enzyme über zwei Phosphorylierungsreaktionen in den aktiven Metaboliten Tenofovirdiphosphat, ein obligatorisch den Kettenabbruch induzierendes Molekül, umgewandelt. Tenofovirdiphosphat hat eine intrazelluläre Halbwertszeit von 10 Stunden in aktivierten und von 50 Stunden in ruhenden Monozyten im peripheren Blut (*peripheral blood mononuclear cells, PBMCs*). Tenofovirdiphosphat inhibiert die HIV-1-Reverse-Transkriptase und die HBV-Polymerase durch direkte Bindungskonkurrenz mit dem natürlichen Desoxyribonukleotid-Substrat und – nach Einbau in die DNA – durch DNA-Kettenabbruch. Tenofovirdiphosphat ist ein schwacher Hemmer der zellulären Polymerasen α , β und γ . Bei Konzentrationen von bis zu 300 $\mu\text{mol/l}$ hat Tenofovir in *In-vitro*-Tests auch keine Wirkung auf die Synthese von mitochondrialer DNA oder die Milchsäure-Produktion gezeigt.

HIV-Daten

Antivirale HIV-Aktivität in vitro: Die 50%ige Hemmkonzentration (EC50) von Tenofovir für den HIV-1IIIB-Laborstamm vom Wildtyp beträgt in lymphatischen Zell-Linien 1–6 $\mu\text{mol/l}$ und für primäre HIV-1-Isolate vom Subtyp B in PBMCs 1,1 $\mu\text{mol/l}$. Tenofovir ist auch aktiv gegen die HIV-1-Subtypen A, C, D, E, F, G und O sowie gegen HIV_{BaL} in primären Monozyten/Makrophagen. *In vitro* wirkt Tenofovir gegen HIV-2 (EC50 von 4,9 $\mu\text{mol/l}$ bei MT-4-Zellen).

Resistenzen: *In vitro* und bei einigen Patienten (siehe *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*) wurden HIV-1-Stämme mit einer um das Drei- bis Vierfache verringerten Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir und einer K65R-Mutation der reversen Transkriptase selektiert. Tenofovirdisoproxil sollte möglichst nicht bei antiretroviral vorbehandelten Patienten angewendet werden, bei denen Stämme mit der K65R-Mutation nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.4). Außerdem wurde durch Tenofovir eine K70E-Substitution in der HIV-1-Reversen-Transkriptase selektiert, was zu einer geringfügig verringerten Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir führt.

In klinischen Studien an vorbehandelten Patienten wurde die Aktivität von Tenofovirdisoproxil 245 mg gegen HIV-1-Stämme, die resistent gegenüber Nukleosidinhibitoren waren, untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten, deren HIV drei oder mehr Thymidin-Analoga-assoziierte Mutationen (TAMs) der reversen Transkriptase aufwies, darunter entweder die M41L- oder die L210W-Mutation, weniger stark auf die Behandlung mit Tenofovirdisoproxil 245 mg ansprachen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Tenofovirdisoproxil bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen wurde in Studien über einen Zeitraum von 48 Wochen (vorbehandelte Patienten) bzw. 144 Wochen (nicht vorbehandelte Patienten) nachgewiesen.

In der Studie GS-99-907 wurden 550 vorbehandelte erwachsene Patienten 24 Wochen lang mit Placebo oder mit 245 mg Tenofovirdisoproxil behandelt. Bei Studienbeginn betrug die mittlere CD4-Zellzahl 427 Zellen/mm³, die mittlere Plasma-HIV-1-RNA 3,4 log₁₀ Kopien/ml (wobei 78 % der Patienten eine Viruslast von < 5.000 Kopien/ml hatten) und die mittlere Dauer der vorherigen HIV-Behandlung 5,4 Jahre. Die Genotypisierung der HIV-Isolate, die bei Studienbeginn an 253 Patienten durchgeführt wurde, ergab für 94 % der Patienten HIV-1-Resistenzmutationen, die mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren assoziiert sind, 58 % der Patienten hatten Proteaseinhibitor-assozierte Mutationen und 48 % hatten Mutationen im Zusammenhang mit nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren.

In Woche 24 betrugen die zeitlich gewichteten Durchschnittswerte für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert, gemessen in log₁₀ (DAVG24-Werte) für die HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen, bei Placeboempfängern –0,03 log₁₀ Kopien/ml und bei der Gruppe mit 245 mg Tenofovirdisoproxil – 0,61 log₁₀ Kopien/ml ($p < 0,0001$). Eine statistisch signifikante Differenz der CD4-Zellzahl zugunsten von 245 mg Tenofovirdisoproxil wurde in den zeitlich gewichteten Durchschnittswerten für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 (DAVG24) beobachtet (+13 Zellen/mm³ bei 245 mg Tenofovirdisoproxil *versus* –11 Zellen/mm³ bei Placebo; p -Wert = 0,0008). Die antivirale Wirkung von Tenofovirdisoproxil hielt über 48 Wochen an (DAVG48 betrug –0,57 log₁₀ Kopien/ml, der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA unter 400 Kopien/ml war 41 %, der unter 50 Kopien/ml 18 %). Acht (2 %) der mit 245 mg Tenofovirdisoproxil behandelten Patienten entwickelten innerhalb der ersten 48 Wochen eine K65R-Mutation.

In der aktiv kontrollierten 144-Wochenphase der doppelblinden Studie GS-99-903 wurden Wirksamkeit und Sicherheit von 245 mg Tenofovirdisoproxil im Vergleich zu Stavudin, jeweils in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz, bei nicht antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten untersucht. Bei Studienbeginn betrug die mittlere CD4-Zellzahl 279 Zellen/mm³, die mittlere Plasma-HIV-1-RNA 4,91 log₁₀ Kopien/ml. 19 % der Patienten hatten eine symptomatische HIV-1-Infektion und 18 % hatten AIDS. Die Patienten wurden zu Beginn der Studie nach HIV-1-RNA und CD4-Zellzahl stratifiziert. 43 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von > 100.000 Kopien/ml, und 39 % wiesen CD4-Zellzahlen von < 200 Zellen/ml auf.

In der Intent-to-treat-Analyse (fehlende Daten und ein Wechsel der antiretroviralen Therapie [ART] wurden als Versagen gewertet) wiesen nach 48 Behandlungswochen in der mit 245 mg Tenofovirdisoproxil behandelten Gruppe 80 % der Patienten weniger als 400 Kopien/ml bzw. 76 % weniger als 50 Kopien/ml der HIV-1-RNA auf. Im Vergleich dazu hatten in der mit Stavudin behandelten Gruppe 84 % der Patienten weniger als 400 Kopien/ml bzw. 80 % weniger als 50 Kopien/ml. In Woche 144 wiesen in der mit 245 mg Tenofovirdisoproxil behandelten Gruppe 71 % der Patienten weniger als 400 Kopien/ml bzw. 68 % weniger als 50 Kopien/ml der HIV-1-RNA auf. Im Vergleich dazu hatten in der mit Stavudin behandelten Gruppe 64 % der Patienten weniger als 400 Kopien/ml bzw. 63 % weniger als 50 Kopien/ml.

Nach 48 Behandlungswochen war die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für HIV-1-RNA und CD4-Zellzahl bei beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (–3,09 log₁₀ Kopien/ml und +169 Zellen/mm³ in der Gruppe mit 245 mg Tenofovirdisoproxil gegenüber –3,09 log₁₀ Kopien/ml und +167 Zellen/mm³ in der Stavudin-Gruppe). Nach 144 Behandlungswochen blieb die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (–3,07 log₁₀ Kopien/ml und +263 Zellen/mm³ in der Gruppe mit 245 mg Tenofovirdisoproxil gegenüber –3,03 log₁₀ Kopien/ml und +283 Zellen/mm³ in der Stavudin-Gruppe). Das dauerhafte Ansprechen auf die Behandlung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil war unabhängig von den HIV-1-RNA-Werten und der CD4-Zahl bei Studienbeginn.

Die K65R-Mutation trat bei den Patienten in der Gruppe mit Tenofovirdisoproxil geringfügig häufiger auf als in der Kontrollgruppe (2,7 % *versus* 0,7 %). Eine Efavirenz- oder Lamivudin-Resistenz trat entweder bereits vor oder gleichzeitig mit der Entwicklung der K65R-Mutation auf. Bei acht Patienten in der mit 245 mg Tenofovirdisoproxil behandelten Gruppe zeigte das HIV die K65R-Mutation. Sieben dieser Mutationen traten innerhalb der ersten 48 Behandlungswochen auf, die letzte in Woche 96. Bis zur Woche 144 wurde keine weitere Entwicklung von K65R beobachtet. Ein Patient in der mit Tenofovirdisoproxil behandelten Gruppe entwickelte die K70E-Substitution im Virus. Sowohl genotypische als auch phänotypische Analysen ergaben bis zur Woche 48 keine Hinweise auf andere Entstehungswege für Resistzenzen gegenüber Tenofovir.

HBV-Daten

Antivirale Aktivität gegen HBV in vitro: Die antivirale *In-vitro*-Aktivität von Tenofovir gegen HBV wurde mit Hilfe der Zelllinie HepG2.2.15 untersucht. Die EC50-Werte für Tenofovir lagen im Bereich von 0,14 bis 1,5 µmol/l, bei CC50-Werten (50 % zytotoxische Konzentration) von > 100 µmol/l.

Resistenzen: Es wurden keine Mutationen identifiziert, die mit Resistzenzen gegenüber Tenofovirdisoproxil assoziiert sind (siehe *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*). Bei Untersuchungen auf zellulärer Basis zeigten HBV-Stämme, die die Mutationen rtV173L, rtL180M und rtM204I/V aufwiesen, welche mit Resistzenzen gegenüber Lamivudin und Telbivudin assoziiert sind, eine Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir, die dem 0,7- bis 3,4-Fachen des Wertes des Wildtyp-Virus entsprach. HBV-Stämme, die die Mutationen rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V und rtM250V exprimierten, welche mit Resistzenzen gegenüber Entecavir assoziiert sind, zeigten eine Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir, die dem 0,6- bis 6,9-Fachen des Wertes des Wildtyp-Virus entsprach. HBV-Stämme, die die Adefovir-assozierten Resistenzmutationen rtA181V und rtN236T aufwiesen, zeigten eine Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir, die dem 2,9- bis 10-Fachen des Wertes des Wildtyp-Virus entsprach. Viren mit der Mutation rt181T blieben gegenüber Tenofovir empfindlich mit EC50-Werten, die beim 1,5-Fachen des Wertes des Wildtyp-Virus lagen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Der Nachweis des Nutzens von Tenofovirdisoproxil bei kompensierter und dekompensierter Erkrankung basiert auf dem virologischen, biochemischen und serologischen Ansprechen bei Erwachsenen mit HBeAg-positiver und HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B. Unter den behandelten Patienten waren nicht vorbehandelte Patienten, mit Lamivudin oder mit Adefovirdipivoxil vorbehandelte Patienten sowie Patienten, die bei Studienbeginn Resistenzmutationen gegen Lamivudin und/oder Adefovirdipivoxil aufwiesen. Ein Nutzen wurde auch anhand des histologischen Ansprechens bei kompensierten Patienten gezeigt.

Erfahrungswerte bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung nach 48 Wochen (Studien GS-US-174-0102 und GS-US-174-0103)

Die 48-Wochendaten von zwei randomisierten doppelblinden Phase-III-Studien, in denen Tenofovirdisoproxil mit Adefovirdipivoxil bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung verglichen wurde, sind in Tabelle 3 gezeigt. In Studie GS-US-174-0103 wurden 266 randomisierte HBeAg-positive Patienten behandelt, während in Studie GS-US-174-0102 375 HBeAg-negative und HBeAk-positive randomisierte Patienten behandelt wurden.

In beiden Studien war Tenofovirdisoproxil bezüglich des primären Endpunkts zur Wirksamkeit „vollständiges Ansprechen“ (definiert als HBV-DNA-Titer < 400 Kopien/ml und Rückgang im Knodell Entzündungs-Score um mindestens zwei Punkte ohne Verschlechterung des Knodell-Fibrose-Scores) Adefovirdipivoxil signifikant überlegen. Die Behandlung mit Tenofovirdisoproxil 245 mg war im Vergleich zur Behandlung mit 10 mg Adefovirdipivoxil auch mit einem signifikant höheren Anteil von Patienten mit HBV-DNA < 400 Kopien/ml assoziiert. Beide Behandlungsarme zeigten in Woche 48 ähnliche Resultate bezüglich des histologischen Ansprechens (Rückgang des Knodell-Entzündungs-Scores um mindestens zwei Punkte ohne Verschlechterung des Knodell-Fibrose-Scores) (siehe Tabelle 3).

In Studie GS-US-174-0103 erreichte in Woche 48 im Tenofovirdisoproxil-Behandlungsarm im Vergleich zum Adefovirdipivoxil-Behandlungsarm ein signifikant höherer Anteil an Patienten normalisierte ALT-Werte und einen Verlust des HBsAg (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Parameter für die Wirksamkeit bei kompensierten HBeAg-negativen und HBeAg-positiven Patienten in Woche 48

	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)	Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)		
Parameter	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 90
Vollständiges Ansprechen (%)^a	71*	49	67*	12
Histologie Histologisches Ansprechen (%) ^b	72	69	74	68
Abnahme des HBV-DNA-Titers gegenüber dem Ausgangswert im Median^c (log₁₀ Kopien/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV-DNA (%) < 400 Kopien/ml (< 69 I. E./ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalisierte ALT-Werte ^d	76	77	68*	54
Serologie (%) HBeAg-Verlust/Serokonversion	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg-Verlust/Serokonversion	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-Wert versus Adefovirdipivoxil < 0,05.

^a Vollständiges Ansprechen, definiert als HBV-DNA-Titer < 400 Kopien/ml und Rückgang im Knodell-Entzündungs-Score um mindestens zwei Punkte ohne Verschlechterung auf dem Knodell-Fibrose-Score.

^b Rückgang um mindestens zwei Punkte auf dem nekro-inflammatorischen Knodell-Score ohne Verschlechterung des Knodell-Fibrose-Scores.

^c Die Änderung des HBV-DNA-Titers gegenüber dem Ausgangswert im Median reflektiert nur den Unterschied zwischen dem HBV-DNA-Ausgangswert und der Nachweisgrenze des verwendeten Tests.

^d Die Population, die zur Analyse der Normalisierung der ALT-Werte herangezogen wurde, schloss nur Patienten ein, deren ALT-Werte zu Beginn der Studie über dem oberen Normalwert lagen.

n/a = not applicable (nicht zutreffend).

Tenofovirdisoproxil war im Vergleich zu Adefovirdipivoxil mit einem signifikant größeren Anteil an Patienten assoziiert, deren HBV-DNA unter der Nachweisgrenze lag (< 169 Kopien/ml [< 29 I. E./ml]; Quantifizierungsgrenze des Roche Cobas Taqman HBV-Tests), (Studie GS-US-174-0102; 91 %, 56 % und Studie GS-US-174-0103; 69 %, 9 %).

Das Ansprechen auf die Behandlung mit Tenofovirdisoproxil war bei Patienten, die zu Beginn der Therapie mit Nukleosiden vorbehandelt (n = 51) und nicht vorbehandelt (n = 375) waren, sowie bei Patienten mit normalen ALT-Werten (n = 21) und erhöhten ALT-Werten (n = 405) vergleichbar, wenn die beiden Studien GS-US-174-0102 und GS-US-174-0103 zusammen ausgewertet wurden. Von den 51 Patienten, die zuvor mit Nukleosiden behandelt worden waren, waren 49 mit Lamivudin behandelt worden. Von den Patienten, die zuvor mit Nukleosiden behandelt worden waren, sprachen 73 %, von den Patienten, die zuvor nicht mit Nukleosiden behandelt worden waren, 69 % vollständig an. Eine Reduktion der HBV-DNA-Werte auf < 400 Kopien/ml erreichten 90 % der Patienten, die mit Nukleosiden vorbehandelt worden waren, und 88 % der Patienten, die nicht mit Nukleosiden vorbehandelt worden waren. Alle Patienten mit normalen ALT-Werten zu Beginn der Therapie und

88 % der Patienten mit initial erhöhten ALT-Werten erreichten eine Reduktion der HBV-DNA-Werte auf < 400 Kopien/ml.

Erfahrungen über 48 Wochen hinaus in den Studien GS-US-174-0102 und GS-US-174-0103

Nach der doppelblinden Behandlung über 48 Wochen in den Studien GS-US-174-0102 und GS-US-174-0103 (entweder 245 mg Tenofovirdisoproxil oder 10 mg Adefovirdipivoxil) konnten die Patienten ohne Unterbrechung auf eine nicht verblindete Tenofovirdisoproxil-Behandlung umgestellt werden. 77 % der Patienten in Studie GS-US-174-0102 und 61 % der Patienten in Studie GS-US-174-0103 setzten die Studie bis Woche 384 fort. In Woche 96, 144, 192, 240, 288 und 384 blieben die virologische Suppression sowie das biochemische und serologische Ansprechen unter der fortgesetzten Behandlung mit Tenofovirdisoproxil erhalten (siehe Tabelle 4 und 5).

Tabelle 4: Parameter für die Wirksamkeit bei kompensierten HBeAg-negativen Patienten in Woche 96, 144, 192, 240, 288 und 384 der nicht verblindeten Behandlung

Studie 174-0102 (HbeAg-negativ)												
Parameter ^a	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoxil 10 mg Umstellung auf Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 125					
Woche	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 Kopien/ml (< 69 I. E./ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normalisierte ALT-Werte ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologie (%)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBeAg-Verlust/ 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
HBsAg-Verlust/ Serokonversion												

^a Basiert auf Langzeit-Evaluierungsalgorithmus (LTE-Analyse) – Patienten, die die Behandlung vor Woche 384 auf Grund eines prüfplanbedingten Endpunkts beendet haben, sowie diejenigen, die Woche 384 abgeschlossen haben, werden in den Nenner aufgenommen.

^b 48 Wochen doppelblinde Tenofovirdisoproxil-Behandlung und anschließend 48 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^c 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 48 Wochen nicht verbindete Tenofovirdisoproxil-Behandlung.

^d Die Population, die zur Analyse der Normalisierung der ALT-Werte herangezogen wurde, schloss nur Patienten ein, deren ALT-Werte zu Beginn der Studie über dem oberen Normalwert lagen.

^e 48 Wochen doppelblinde Tenofovirdisoproxil-Behandlung und anschließend 96 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^f 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 96 Wochen nicht verbindete Tenofovirdisoproxil-Behandlung.

^g 48 Wochen doppelblinde Tenofovirdisoproxil-Behandlung und anschließend 144 Wochen nicht verbindete Behandlung.

^h 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 144 Wochen nicht verbindete Tenofovirdisoproxil-Behandlung.

ⁱ 48 Wochen doppelblinde Tenofovirdisoproxil-Behandlung und anschließend 192 Wochen nicht verbindete Behandlung.

^j 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 192 Wochen nicht verbindete Tenofovirdisoproxil-Behandlung.

^k Ein Patient aus dieser Gruppe war zur Visite in Woche 240 zum ersten Mal HBsAg-negativ und blieb weiterhin negativ bis zum Ende der Datenerfassung. Jedoch wurde der HBsAg-Verlust des Patienten letztlich bei der nachfolgenden Visite bestätigt.

- ^a 48 Wochen doppelblinde Tenofovirdisoproxil-Behandlung und anschließend 240 Wochen nicht verblindete Behandlung.
- ^m 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 240 Wochen nicht verblindete Tenofovirdisoproxil-Behandlung.
- ⁿ Die dargelegten Zahlen sind kumulative Prozentangaben, basierend auf einer Kaplan-Meier-Analyse, unter Ausschluss der Daten, die nach dem Hinzufügen von Emtricitabin zur nicht verblindeten Tenofovirdisoproxil-Behandlung erhoben wurden (KM-Tenofovirdisoproxil).
- ^o 48 Wochen doppelblinde Tenofovirdisoproxil-Behandlung und anschließend 336 Wochen nicht verblindete Behandlung.
- ^p 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 336 Wochen nicht verblindete Tenofovirdisoproxil-Behandlung.
- n/a = *not applicable* (nicht zutreffend).

Tabelle 5: Parameter für die Wirksamkeit bei kompensierten HBeAg-positiven Patienten in Woche 96, 144, 192, 240, 288 und 384 der nicht verblindeten Behandlung

Studie 174-0103 (HbeAg-positiv)												
Parameter ^a	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoxil 10 mg Umstellung auf Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 90					
Woche	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 Kopien/ml (< 69 I. E./ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalisierte ALT-Werte ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologie (%) HBeAg-Verlust/ Serokonversion	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg-Verlust/ 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 Basiert auf Langzeit-Evaluierungsalgorithmus (LTE-Analyse) – Patienten, die die Behandlung vor Woche 384 auf Grund eines prüfplanbedingten Endpunkts beendet haben, sowie diejenigen, die Woche 384 abgeschlossen haben, werden in den Nenner aufgenommen.

^b 48 Wochen doppelblinde Tenofovirdisoproxil-Behandlung und anschließend 48 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^c 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 48 Wochen nicht verblindete Tenofovirdisoproxil-Behandlung.

^d Die Population, die zur Analyse der Normalisierung der ALT-Werte herangezogen wurde, schloss nur Patienten ein, deren ALT-Werte zu Beginn der Studie über dem oberen Normalwert lagen.

^e 48 Wochen doppelblinde Tenofovirdisoproxil-Behandlung und anschließend 96 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^f 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 96 Wochen nicht verblindete Tenofovirdisoproxil-Behandlung.

^g Die dargelegten Zahlen sind kumulative Prozentangaben, basierend auf einer Kaplan-Meier-Analyse, einschließlich der Daten, die nach dem Hinzufügen von Emtricitabin zur nicht verblindeten Tenofovirdisoproxil-Behandlung erhoben wurden (KM-ITT).

^h 48 Wochen doppelblinde Tenofovirdisoproxil-Behandlung und anschließend 144 Wochen nicht verblindete Behandlung.

ⁱ 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 144 Wochen nicht verblindete Tenofovirdisoproxil-Behandlung.

^j 48 Wochen doppelblinde Tenofovirdisoproxil-Behandlung und anschließend 192 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^k 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 192 Wochen nicht verblindete Tenofovirdisoproxil-Behandlung.

- ¹ Die dargelegten Zahlen sind kumulative Prozentangaben, basierend auf einer Kaplan-Meier-Analyse, unter Ausschluss der Daten, die nach dem Hinzufügen von Emtricitabin zur nicht verblindeten Tenofovirdisoproxil-Behandlung erhoben wurden (KM-Tenofovirdisoproxil).
- ^m 48 Wochen doppelblinde Tenofovirdisoproxil-Behandlung und anschließend 240 Wochen nicht verblindete Behandlung.
- ⁿ 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 240 Wochen nicht verblindete Tenofovirdisoproxil-Behandlung.
- ^o 48 Wochen doppelblinde Tenofovirdisoproxil-Behandlung und anschließend 336 Wochen nicht verblindete Behandlung.
- ^p 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 336 Wochen nicht verblindete Tenofovirdisoproxil-Behandlung.

Gepaarte Leberbiopsiedaten zu Studienbeginn und in Woche 240 waren für 331/489 Patienten, die in den Studien GS-US-174-0102 und GS-US-174-0103 in Woche 240 verblieben sind, verfügbar (siehe Tabelle 6). 95 % (225/237) der Patienten ohne Zirrhose zu Studienbeginn und 99 % (93/94) der Patienten mit Zirrhose zu Studienbeginn zeigten entweder keine Veränderung oder eine Verbesserung der Fibrose (Ishak-Fibrose-Score). Von den 94 Patienten mit Zirrhose zu Studienbeginn (Ishak-Fibrose-Score: 5–6) zeigten 26 % (24) keine Veränderung des Ishak-Fibrose-Scores, 72 % (68) zeigten eine Regression der Zirrhose bis Woche 240 mit einer Reduktion des Ishak-Fibrose-Scores um mindestens 2 Punkte.

Tabelle 6: Histologisches Ansprechen (%) bei kompensierten HBeAg-negativen und HBeAg-positiven Patienten in Woche 240 im Vergleich zu Studienbeginn

	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg Umstellung auf Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg Umstellung auf Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 90 ^d
Histologisches Ansprechen ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Die Population, die zur Analyse der histologischen Daten herangezogen wurde, schloss nur Patienten mit verfügbaren Leberbiopsiedaten (fehlend = ausgeschlossen) bis Woche 240 ein. Ansprechen nach dem Hinzufügen von Emtricitabin ist ausgeschlossen (insgesamt 17 Patienten in beiden Studien).

^b Rückgang um mindestens zwei Punkte auf dem nekro-inflammatorischen Knodell-Score ohne Verschlechterung des Knodell-Fibrose-Scores.

^c 48 Wochen doppelblinde Tenofovirdisoproxil-Behandlung und anschließend bis zu 192 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^d 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend bis zu 192 Wochen nicht verblindete Tenofovirdisoproxil-Behandlung.

Erfahrungen bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion und Vorbehandlung mit Lamivudin

In einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie über 48 Wochen mit Tenofovirdisoproxil 245 mg an mit Lamivudin vorbehandelten erwachsenen Patienten, die mit HIV-1 und chronischer Hepatitis B koinfiziert waren (Studie ACTG 5127), betrug der mittlere HBV-DNA-Wert im Serum bei Patienten im Tenofovirdisoproxil-Behandlungsarm zu Beginn der Therapie $9,45 \log_{10}$ Kopien/ml (n = 27). Die Behandlung mit Tenofovirdisoproxil 245 mg war mit einer mittleren Änderung der HBV-DNA-Werte im Serum bei Patienten, für die 48 Wochen Daten vorlagen (n = 18), von $-5,74 \log_{10}$ Kopien/ml gegenüber dem Ausgangswert assoziiert. Außerdem hatten 61 % der Patienten normale ALT-Werte in Woche 48.

Erfahrungen bei Patienten mit persistierender Virusreplikation (Studie GS-US-174-0106)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tenofovirdisoproxil 245 mg oder Tenofovirdisoproxil 245 mg plus 200 mg Emtricitabin wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie (Studie GS-US-174-

0106) bei HBeAg-positiven und HBeAg-negativen erwachsenen Patienten untersucht, die unter der Behandlung mit Adefovirdipivoxil 10 mg über mehr als 24 Wochen eine persistierende Virämie (HBV-DNA \geq 1.000 Kopien/ml) zeigten. Zu Beginn waren 57 % der zu Tenofovirdisoproxil randomisierten Patienten *versus* 60 % der zu Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil randomisierten Patienten mit Lamivudin vorbehandelt. Insgesamt führte die Behandlung mit Tenofovirdisoproxil in Woche 24 bei 66 % (35/53) der Patienten zu HBV-DNA-Titern $<$ 400 Kopien/ml ($<$ 69 I. E./ml) *versus* 69 % (36/52) der Patienten, die mit Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil behandelt wurden ($p = 0,672$). Außerdem hatten 55 % (29/53) der mit Tenofovirdisoproxil behandelten Patienten HBV-DNA-Werte unterhalb der Nachweisgrenze ($<$ 169 Kopien/ml [$<$ 29 I. E./ml]; Quantifizierungsgrenze des Roche Cobas TaqMan HBV-Tests) *versus* 60 % (31/52) der mit Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil behandelten Patienten ($p = 0,504$). Vergleiche zwischen den Gruppen bei Behandlung über 24 Wochen hinaus sind schwer zu interpretieren, da die Ärzte die Möglichkeit hatten, die Behandlung durch nicht verblindetes Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil zu intensivieren. Es laufen Langzeitstudien, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Doppeltherapie mit Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil bei HBV-monoinfizierten Patienten zu bestimmen.

Erfahrungen bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung nach 48 Wochen (Studie GS-US-174-0108)

Studie GS-US-174-0108 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofovirdisoproxil ($n = 45$), Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil ($n = 45$) und Entecavir ($n = 22$) bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung. In der Behandlungsgruppe mit Tenofovirdisoproxil wiesen die Patienten bei Studienbeginn einen mittleren CPT-Score von 7,2, mittlere HBV-DNA-Werte von $5,8 \log_{10}$ Kopien/ml und mittlere ALT-Werte im Serum von 61 U/l auf. 42 % (19/45) der Patienten wurden mindestens 6 Monate lang mit Lamivudin vorbehandelt, 20 % (9/45) der Patienten waren mit Adefovirdipivoxil vorbehandelt und 9 von 45 Patienten (20 %) wiesen bei Studienbeginn Resistenzmutationen gegen Lamivudin und/oder Adefovirdipivoxil auf. Die co-primären Endpunkte zur Sicherheit waren Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses sowie ein bestätigter Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl oder ein bestätigter Serumphosphatspiegel < 2 mg/dl.

Von den Patienten mit CPT-Scores ≤ 9 erreichten nach 48-wöchiger Behandlung 74 % (29/39) aus der Tenofovirdisoproxil-Gruppe und 94 % (33/35) aus der Gruppe mit Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil HBV-DNA-Werte $<$ 400 Kopien/ml.

Insgesamt sind die aus dieser Studie gewonnenen Daten zu begrenzt, um endgültige Schlussfolgerungen zum Vergleich von Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil *versus* Tenofovirdisoproxil zu ziehen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Parameter zur Sicherheit und Wirksamkeit bei dekompensierten Patienten nach Woche 48

Parameter	Studie 174-0108		
	Tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ Tenofovirdisoproxil 245 mg(n = 45)	Entecavir (0,5 mg oder 1 mg) (n = 22)
Unverträglichkeit (dauerhafte Beendigung der Einnahme der Studienmedikation aufgrund eines therapiebedingten unerwünschten Ereignisses) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)

Studie 174-0108			
Parameter	Tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ Tenofovirdisoproxil 245 mg(n = 45)	Entecavir (0,5 mg oder 1 mg) (n = 22)
Bestätiger Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl seit Studienbeginn oder bestätigter Serumphosphatspiegel < 2 mg/dl n (%)^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV-DNA n (%)< 400 Kopien/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALT n (%)	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
Normale ALT-Werte			
Abnahme des CPT-Scores ≥ 2 Punkte seit Studienbeginn n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Mittlere Änderung des CPT-Scores seit Studienbeginn	-0,8	-0,9	-1,3
Mittlere Änderung des MELD-Scores seit Studienbeginn	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-Wert des Vergleichs der kombinierten Tenofovir-Gruppen versus der Entecavir-Gruppe = 0,622.

^b p-Wert des Vergleichs der kombinierten Tenofovir-Gruppen versus der Entecavir-Gruppe = 1,000.

Erfahrungen über 48 Wochen hinaus in Studie GS-US-174-0108

Einer Abbrecher/Switch(= Versagen)-Analyse nach erzielten 50 % (21/42) der mit Tenofovirdisoproxil behandelten Patienten, 76 % (28/37) der mit Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil behandelten Patienten und 52 % (11/21) der mit Entecavir behandelten Patienten zu Woche 168 einen HBV-DNA-Wert von < 400 Kopien/ml.

Erfahrungen bei Patienten mit Lamivudin-resistentem HBV zu Woche 240 (GS-US-174-0121)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 245 mg Tenofovirdisoproxil wurde in einer randomisierten, doppelblinden Studie (GS-US-174-0121) bei HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten (n = 280) mit einer kompensierten Lebererkrankung, einer Virämie (HBV-DNA ≥ 1.000 I. E./ml) und einer nachgewiesenen genotypischen Resistenz gegenüber Lamivudin (rtM204I/V +/- rtL180M) untersucht. Nur fünf Patienten hatten zu Studienbeginn Adefovir-assozierte Resistenzmutationen. 141 erwachsene Patienten wurden zum Behandlungsarm Tenofovirdisoproxil randomisiert und 139 zum Behandlungsarm Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil. Demographisch waren beide Behandlungarme zu Studienbeginn ähnlich: 52,5 % der Patienten waren jeweils HBeAg-negativ, 47,5 % HBeAg-positiv, hatten einen mittleren HBV-DNA-Wert von $6,5 \log_{10}$ Kopien/ml und mittlere ALT-Werte von 79 U/l.

Nach 240 Wochen Behandlung hatten 117 von 141 Patienten (83 %), die zum Behandlungsarm Tenofovirdisoproxil randomisiert waren, einen HBV-DNA-Wert von < 400 Kopien/ml und 51 von 79 Patienten (65 %) eine Normalisierung der ALT-Werte. Nach 240 Wochen Behandlung mit Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil hatten 115 von 139 Patienten (83 %) einen HBV-DNA-Wert von < 400 Kopien/ml und 59 von 83 Patienten (71 %) eine Normalisierung der ALT-Werte. Bei den HBeAg-positiven Patienten, die zum Behandlungsarm Tenofovirdisoproxil randomisiert waren,

zeigten 16 von 65 Patienten (25 %) einen HBeAg-Verlust, 8 von 65 Patienten (12 %) zeigten bis Woche 240 eine Anti-HBe-Serokonversion. Bei den HBeAg-positiven Patienten, die zum Behandlungsarm Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil randomisiert waren, zeigten 13 von 68 Patienten (19 %) einen HBeAg-Verlust, 7 von 68 Patienten (10 %) zeigten bis Woche 240 eine Anti-HBe-Serokonversion. Zwei der Patienten, die zum Behandlungsarm Tenofovirdisoproxil randomisiert waren, zeigten in Woche 240 einen HBsAg-Verlust, aber keine Serokonversion zu Anti-HBs. Fünf Patienten, die zum Behandlungsarm Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil randomisiert waren, zeigten einen HBsAg-Verlust, wobei 2 dieser 5 Patienten eine Serokonversion zu Anti-HBs aufwiesen.

Klinische Resistenz

426 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 250) und HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 176) Patienten, die initial zur doppelblinden Tenofovirdisoproxil-Behandlung randomisiert und dann auf eine nicht verblindete Tenofovirdisoproxil-Behandlung umgestellt wurden, wurden auf genotypische Veränderungen der HBV-Polymerase gegenüber dem Ausgangswert untersucht. Eine genotypische Untersuchung wurde bei allen Patienten durchgeführt, die HBV-DNA-Werte > 400 Kopien/ml in Woche 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) und 384 (n = 2) unter Tenofovirdisoproxil-Monotherapie hatten. Es zeigte sich, dass sich keine Mutationen entwickelten, die mit einer Resistenz gegenüber Tenofovirdisoproxil assoziiert sind.

215 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 125) und HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 90) Patienten, die initial zur doppelblinden Adefovirdipivoxil-Behandlung randomisiert und dann auf eine nicht verblindete Tenofovirdisoproxil-Behandlung umgestellt wurden, wurden auf genotypische Veränderungen der HBV-Polymerase gegenüber dem Ausgangswert untersucht. Eine genotypische Untersuchung wurde bei allen Patienten durchgeführt, die HBV-DNA-Werte > 400 Kopien/ml in Woche 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) und 384 (n = 2) unter Tenofovirdisoproxil-Monotherapie hatten. Es zeigte sich, dass sich keine Mutationen entwickelten, die mit einer Resistenz gegenüber Tenofovirdisoproxil assoziiert sind.

In der Studie GS-US-174-0108 erhielten 45 Patienten (einschließlich 9 Patienten mit Resistenzmutationen gegen Lamivudin und/oder Adefovirdipivoxil bei Studienbeginn) bis zu 168 Wochen lang Tenofovirdisoproxil.

Genotypisierungsdaten von gepaarten HBV-Isolaten zu Studienbeginn und unter Behandlung lagen für 6/8 Patienten mit HBV-DNA-Werten > 400 Kopien/ml zu Woche 48 vor. In diesen Isolaten wurde kein Aminosäureaustausch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Tenofovirdisoproxil identifiziert. Bei 5 Patienten im Tenofovirdisoproxil-Behandlungsarm wurden nach Woche 48 genotypische Analysen durchgeführt. Bei keinem der Patienten wurde ein Aminosäureaustausch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Tenofovirdisoproxil identifiziert.

In Studie GS-US-174-0121 erhielten 141 Patienten mit Resistenzmutationen gegen Lamivudin bei Studienbeginn bis zu 240 Wochen Tenofovirdisoproxil. Insgesamt kam es bei 4 Patienten zum letzten Zeitpunkt unter Tenofovirdisoproxil zu einer virämischen Episode (HBV-DNA-Werte > 400 Kopien/ml). Für 2 von 4 dieser Patienten lagen Sequenzierungsdaten von gepaarten HBV-Isolaten zu Studienbeginn und unter Behandlung vor. In diesen Isolaten wurde kein Aminosäureaustausch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Tenofovirdisoproxil identifiziert.

In einer pädiatrischen Studie (GS-US-174-0115) erhielten 52 Patienten (einschließlich 6 Patienten mit Resistenzmutationen gegen Lamivudin bei Studienbeginn) zunächst verblindet bis zu 72 Wochen lang Tenofovirdisoproxil. Anschließend wurden 51/52 Patienten auf die unverblindete Behandlung mit Tenofovirdisoproxil (Tenofovirdisoproxil-Tenofovirdisoproxil-Gruppe) umgestellt. Bei allen Patienten in dieser Gruppe mit HBV-DNA-Werten > 400 Kopien/ml in Woche 48 (n = 6), Woche 72 (n = 5), Woche 96 (n = 4), Woche 144 (n = 2) und Woche 192 (n = 3) wurde eine Genotypisierung durchgeführt. 54 Patienten (einschließlich 2 Patienten mit Resistenzmutationen gegen Lamivudin bei Studienbeginn) erhielten zunächst 72 Wochen lang verblindet Placebo. Anschließend erhielten 52/54 Patienten Tenofovirdisoproxil (PLB-Tenofovirdisoproxil-Gruppe). Bei allen Patienten in dieser Gruppe mit HBV-DNA-Werten > 400 Kopien/ml in Woche 96 (n = 17), Woche 144 (n = 7) und Woche 192 (n = 8) wurde eine Genotypisierung durchgeführt. In diesen Isolaten wurde kein Aminosäureaustausch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Tenofovirdisoproxil identifiziert.

In einer pädiatrischen Studie (GS-US-174-0144) lagen Genotypisierungsdaten von gepaarten HBV-Isolaten zu Studienbeginn und unter der Behandlung von Patienten, die verblindet mit Tenofovirdisoproxil behandelt wurden, in Woche 48 für 9/10 Patienten mit HBV-DNA-Werten > 400 Kopien/ml im Plasma vor. Genotypisierungsdaten von gepaarten HBV-Isolaten zu Studienbeginn und unter Behandlung von Patienten, die nach mindestens 48 Wochen verblindeter Behandlung von verblindetem Tenofovirdisoproxil (TDF-TDF-Gruppe) oder von Placebo (PLB-TDF-Gruppe) auf unverblindetes Tenofovirdisoproxil umgestellt wurden, lagen in Woche 96 für 12/16 Patienten, in Woche 144 für 4/6 Patienten und in Woche 192 für 4/4 Patienten mit HBV-DNA-Werten > 400 Kopien/ml im Plasma vor. In diesen Isolaten wurde bis Woche 48, 96, 144 oder 192 kein Aminosäureaustausch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Tenofovirdisoproxil identifiziert.

Kinder und Jugendliche

HIV-1: In Studie GS-US-104-0321 wurden 87 HIV-1-infizierte vorbehandelte Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit Tenofovirdisoproxil (n = 45) oder Placebo (n = 42) in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (OBR, *optimised background regimen*) über 48 Wochen behandelt. Aufgrund von Einschränkungen der Studie wurde ein Nutzen von Tenofovirdisoproxil gegenüber Placebo auf der Basis der HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen in Woche 24 nicht gezeigt. Anhand der Extrapolation der Daten von Erwachsenen und den vergleichenden pharmakokinetischen Daten ist jedoch ein Nutzen für Jugendliche zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten, die eine Behandlung mit Tenofovirdisoproxil oder Placebo erhielten, betrug zu Studienbeginn der mittlere BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule -1,004 bzw. -0,809 und der mittlere Ganzkörper-BMD Z-Score -0,866 bzw. -0,584. Die durchschnittliche Änderung in Woche 48 (Ende der doppelblinden Phase) betrug für den BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe -0,215 bzw. -0,165 in der Placebo-Gruppe und für den Ganzkörper-BMD Z-Score -0,254 bzw. -0,179. Verglichen mit der Placebo-Gruppe war die mittlere Zunahme der BMD in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe geringer. In Woche 48 hatten sechs Jugendliche in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe und ein Jugendlicher in der Placebo-Gruppe eine signifikante Abnahme der BMD der Lendenwirbelsäule (definiert als eine Abnahme > 4 %). Bei 28 Patienten, die eine 96-wöchige Behandlung mit Tenofovirdisoproxil erhielten, verminderte sich der BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule um -0,341 und der Ganzkörper-BMD Z-Score um -0,458.

In der Studie GS-US-104-0352 wurden 97 vorbehandelte Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit stabiler virologischer Suppression unter Stavudin- oder Zidovudin-haltigen Therapien randomisiert entweder einem Ersatz von Stavudin oder Zidovudin durch Tenofovirdisoproxil (n = 48) oder einer Beibehaltung der ursprünglichen Therapie (n = 49) über 48 Wochen zugeteilt. In Woche 48 wiesen 83 % der Patienten in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe und 92 % der Patienten in der Stavudin- oder Zidovudin-Gruppe HIV-1-RNA-Konzentrationen von < 400 Kopien/ml auf. Der Unterschied im Anteil der Patienten, die in Woche 48 eine Konzentration von < 400 Kopien/ml aufwiesen, war hauptsächlich durch den höheren Anteil an Therapieabbrüchen unter Tenofovirdisoproxil bedingt. Nach Ausschluss fehlender Daten wiesen 91 % der Patienten in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe und 94 % der Patienten in der Stavudin- oder Zidovudin-Gruppe in Woche 48 HIV-1-RNA-Konzentrationen von < 400 Kopien/ml auf.

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei den Patienten, die eine Behandlung mit Tenofovirdisoproxil oder Stavudin/Zidovudin erhielten, betrug der durchschnittliche BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule zu Studienbeginn -1,034 bzw. -0,498 und der durchschnittliche Ganzkörper-BMD Z-Score -0,471 bzw. -0,386. Die durchschnittliche Änderung in Woche 48 (Ende der randomisierten Phase) betrug für den BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe 0,032 bzw. 0,087 in der Stavudin/Zidovudin-Gruppe und für den Ganzkörper-BMD Z-Score -0,184 bzw. -0,027. Die mittlere Knochenzunahme an der Lendenwirbelsäule war in Woche 48 zwischen der Tenofovirdisoproxil-Gruppe und der Stavudin/Zidovudin-Gruppe ähnlich. Die Gesamtknochenzunahme war in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe geringer als in der Gruppe, die mit Stavudin oder Zidovudin behandelt worden war. Ein Patient der Tenofovirdisoproxil-Gruppe und keiner der mit Stavudin oder Zidovudin behandelten Patienten wies in Woche 48 eine signifikante (> 4 %) Abnahme der BMD an der Lendenwirbelsäule

auf. Bei den 64 Patienten, die 96 Wochen lang Tenofovirdisoproxil erhielten, nahm der BMD Z-Score an der Lendenwirbelsäule um –0,012 und der Ganzkörper-BMD Z-Score um –0,338 ab. Die BMD Z-Scores wurden nicht nach Körpergröße und -gewicht adjustiert.

In der Studie GS-US-104-0352 brachen 8 von 89 pädiatrischen Patienten (9,0 %), die mit Tenofovirdisoproxil behandelt wurden, die Studienmedikation aufgrund von renalen unerwünschten Ereignissen ab. Fünf Patienten (5,6 %) wiesen Laborbefunde auf, die klinisch mit einer proximalen renalen Tubulopathie vereinbar waren, 4 von diesen Patienten brachen die Therapie mit Tenofovirdisoproxil ab (medianen Exposition gegenüber Tenofovirdisoproxil: 331 Wochen).

Chronische Hepatitis B: In Studie GS-US-174-0115 wurden 106 HBeAg-negative und HBeAg-positive Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer HBV-Infektion (HBV-DNA-Werte $\geq 10^5$ Kopien/ml, erhöhte Serum-ALT [≥ 2 -facher Anstieg gegenüber dem oberen Normalwert] oder erhöhte Serum-ALT-Spiegel in den letzten 24 Monaten] mit Tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) oder Placebo (n = 54) über 72 Wochen behandelt. Die Patienten durften nicht mit Tenofovirdisoproxil vorbehandelt worden sein, durften aber Basistherapien mit Interferon (> 6 Monate vor Screening) oder jede andere orale nukleosidische/nukleotidische HBV-Therapie mit Ausnahme von Tenofovirdisoproxil (> 16 Wochen vor Screening) erhalten haben. In Woche 72 zeigten insgesamt 88 % (46/52) der Patienten in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe und 0 % (0/54) der Patienten in der Placebo-Gruppe HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml. Bei 74 % (26/35) der Patienten in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe normalisierten sich die ALT-Werte in Woche 72, verglichen mit 31 % (13/42) in der Placebo-Gruppe. Patienten, die nicht mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren (n = 20), sprachen auf die Behandlung mit Tenofovirdisoproxil gleichwertig an wie Patienten, die mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren (n = 32), einschließlich Patienten mit Resistzenzen gegenüber Lamivudin (n = 6). 95 % der Patienten, die nicht mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren, 84 % der Patienten, die mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren, und 83 % der Patienten mit Resistzenzen gegenüber Lamivudin zeigten in Woche 72 HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml. Einunddreißig der 32 Patienten, die mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren, hatten eine Vorbehandlung mit Lamivudin erhalten. In Woche 72 hatten 96 % (27/28) der immunaktiven Patienten (HBV-DNA-Werte $\geq 10^5$ Kopien/ml, Serum-ALT $> 1,5$ -facher Anstieg gegenüber dem oberen Normalwert) in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe und 0 % (0/32) der Patienten in der Placebo-Gruppe HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml. 75 % (21/28) der immunaktiven Patienten in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe hatten zu Woche 72 normale ALT-Werte, verglichen mit 34 % (11/32) in der Placebo-Gruppe.

Nach 72 Wochen unter der verblindeten randomisierten Behandlung konnte jeder Patient auf die unverblindete Behandlung mit Tenofovirdisoproxil bis Woche 192 umgestellt werden. Nach Woche 72 konnte die virologische Suppression bei denjenigen Patienten aufrechterhalten werden, die doppelblind mit Tenofovirdisoproxil und anschließend unverblindet mit Tenofovirdisoproxil behandelt worden waren (Tenofovirdisoproxil-Tenofovirdisoproxil-Gruppe): 86,5 % (45/52) der Patienten in der Tenofovirdisoproxil-Tenofovirdisoproxil-Gruppe hatten in Woche 192 HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml. Bei den Patienten, die während des doppelblinden Abschnitts Placebo erhalten hatten, stieg der Anteil an Patienten mit HBV-DNA-Werten < 400 Kopien/ml stark an, nachdem diese die unverblindete Behandlung mit Tenofovirdisoproxil begonnen hatten (PBL-Tenofovirdisoproxil-Gruppe): 74,1 % (40/54) der Patienten in der PLB-Tenofovirdisoproxil-Gruppe hatten in Woche 192 HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml. Der Anteil an Patienten mit einer Normalisierung des ALT-Werts in Woche 192 betrug in der Tenofovirdisoproxil-Tenofovirdisoproxil-Gruppe bei den Patienten, die bei Studienbeginn HBeAg-positiv waren, 75,8 % (25/33) und bei den Patienten, die bei Studienbeginn HBeAg-negativ waren, 100 % (2 von 2 Patienten). Der Anteil an Patienten, bei denen es bis Woche 192 zu einer Serokonversion zu anti-HBe kam, war in der Tenofovirdisoproxil-Tenofovirdisoproxil-Gruppe und in der PLB-Tenofovirdisoproxil-Gruppe vergleichbar (37,5 % bzw. 41,7 %).

Die Daten zur Knochenmineraldichte (BMD) aus der Studie GS-US-174-0115 sind in Tabelle 8 zusammengefasst:

Tabelle 8: Beurteilung der Knochenmineraldichte bei Studienbeginn, in Woche 72 und in Woche 192

n. z.: nicht zutreffend; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); LWS: Lendenwirbelsäule

	Studienbeginn		Woche 72		Woche 192	
	Tenofovirdisoproxil-Tenofovirdisoproxil	PLB-Tenofovirdisoproxil	Tenofovirdisoproxil-Tenofovirdisoproxil	PLB-Tenofovirdisoproxil	Tenofovirdisoproxil-Tenofovirdisoproxil	PLB-Tenofovirdisoproxil
LWS: mittlerer BMD Z-Score ^a (SD)	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
LWS: mittlere Änderung des BMD Z-Scores ^a gegenüber Studienbeginn (SD)	n.z.	n.z.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Ganzkörper: mittlerer BMD Z-Score ^a (SD)	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Ganzkörper: mittlere Änderung des BMD Z-Scores ^a gegenüber Studienbeginn (SD)	n.z.	n.z.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
LWS: Abnahme der BMD um mind. 6 % ^b	n.z.	n.z.	1,9 % (1 Patient)	0 %	3,8 % (2 Patienten)	3,7 % (2 Patienten)
Ganzkörper: Abnahme der BMD um mind. 6 % ^b	n.z.	n.z.	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 Patient)
LWS: mittlerer Anstieg der BMD (%)	n.z.	n.z.	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Ganzkörper: mittlerer Anstieg der BMD (%)	n. z.	n. z.	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

^a BMD Z-Scores nicht nach Körpergröße und Gewicht adjustiert

^b primärer Endpunkt der Sicherheit bis Woche 72

In Studie GS-US-174-0144 wurden 89 HBeAg-negative und -positive Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B über 48 Wochen einmal täglich mit Tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg bis zu einer Maximaldosis von 245 mg (n = 60) oder Placebo (n = 29) behandelt. Die Patienten durften nicht mit Tenofovirdisoproxil vorbehandelt sein und mussten HBV-DNA-Werte > 10⁵ Kopien/ml (~ 4,2 log₁₀ I.E./ml) und ALT-Werte des > 1,5-fachen des oberen Normalwerts beim Screening aufweisen. In Woche 48 hatten 77 % (46/60) der Patienten in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe und 7 % (2/29) der Patienten in der Placebo-Gruppe HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml

(69 I.E./ml). Bei 66 % (38/58) der Patienten in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe hatten sich die ALT-Werte zu Woche 48 normalisiert, verglichen mit 15 % (4/27) in der Placebo-Gruppe. 25 % (14/56) der Patienten in der Tenofovirdisoproxil-Gruppe und 24 % (7/29) der Patienten in der Placebo-Gruppe erreichten in Woche 48 HBeAg-Serokonversion.

Das Ansprechen auf die Behandlung mit Tenofovirdisoproxil war zwischen nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten vergleichbar, 76 % (38/50) der nicht-vorbehandelten Patienten und 80 % (8/10) der bereits vorbehandelten Patienten erreichten in Woche 48 HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml (69 I.E./ml). Das Ansprechen auf die Behandlung mit Tenofovirdisoproxil war auch bei HBeAg-negativen und bei Patienten, die bei Studienbeginn HBeAg-positiv waren, ähnlich. 77 % (43/56) der HBeAg-positiven und 75,0 % (3/4) der HBeAg-negativen Patienten erreichten in Woche 48 HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml (69 I.E./ml). Die Verteilung der HBV-Genotypen war bei Studienbeginn in den Gruppen TDF und Placebo ausgeglichen. Die Mehrzahl der Patienten waren

entweder Genotyp C (43,8 %) oder D (41,6 %), die Genotypen A und B waren seltener vertreten und ausgeglichen (jeweils 6,7 %). Nur ein Patient, der zur TDF-Gruppe randomisiert wurde, wies bei Studienbeginn den Genotyp E auf. Insgesamt war das Ansprechen auf die Behandlung mit Tenofovirdisoproxil für die Genotypen A, B, C und E vergleichbar [75–100 % der Patienten erreichten HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml (69 I.E./ml) in Woche 48], bei Patienten mit einer Genotyp-D-Infektion war die Ansprechraten geringer (55 %).

Nach mindestens 48 Wochen verblindeter randomisierter Behandlung konnte jeder Patient auf eine Behandlung mit unverblindetem Tenofovirdisoproxil bis Woche 192 umgestellt werden. Nach Woche 48 wurde die virologische Suppression für jene Patienten, die doppelblind Tenofovirdisoproxil gefolgt von unverblindet Tenofovirdisoproxil erhielten (TDF-TDF-Gruppe), aufrechterhalten: 83,3 % (50/60) der Patienten in der TDF-TDF-Gruppe hatten in Woche 192 HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml (69 I.E./ml). Unter den Patienten, die während der doppelblinden Phase Placebo erhielten, stieg der Anteil der Patienten mit HBV-DNA-Werten < 400 Kopien/ml nach Erhalt der Behandlung mit unverblindetem TDF (PLB-TDF-Gruppe) stark an: 62,1 % (18/29) der Patienten in der PLB-TDF-Gruppe hatten in Woche 192 HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml. Der Anteil der Patienten mit einer Normalisierung der ALT-Werte in Woche 192 in der TDF-TDF- und der PLB-TDF-Gruppe betrug 79,3 % bzw. 59,3 % (basierend auf den Kriterien des Zentrallabors). Ein ähnlicher Prozentsatz der Probanden in den TDF-TDF- und PLB-TDF-Gruppen (33,9 % bzw. 34,5 %) hatte bis Woche 192 eine HBeAg-Serokonversion erreicht. In keiner der Behandlungsgruppen gab es Patienten, bei denen in Woche 192 eine HBsAg-Serokonversion nachgewiesen wurde. Die Ansprechraten auf die Behandlung mit Tenofovirdisoproxil in Woche 192 wurden in der TDF-TDF-Gruppe für alle Genotypen A, B und C beibehalten (80 %–100 %). In Woche 192 wurde nach wie vor eine geringere Ansprechraten bei Patienten mit Genotyp-D-Infektion beobachtet (77 %), jedoch mit einer Verbesserung im Vergleich zu den Ergebnissen in Woche 48 (55 %).

Die Daten zur Knochenmineraldichte (BMD) aus der Studie GS-US-174-0144 sind in Tabelle 9 zusammengefasst:

Tabelle 9: Beurteilung der Knochenmineraldichte bei Studienbeginn, in Woche 48 und in Woche 192

	Studienbeginn		Woche 48		Woche 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDE	PLB-TDE
LWS: mittlerer BMD Z-Score (SD)	0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
LWS: mittlere Änderung des BMD Z-Scores gegenüber Studienbeginn (SD)	n.z.	n.z.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Ganzkörper: mittlerer BMD Z-Score (SD)	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Ganzkörper: mittlere Änderung des BMD Z-Scores gegenüber Studienbeginn (SD)	n.z.	n.z.	-0,18 (0,514)	0,22 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulative Inzidenz: Abnahme der BMD der LWS um $\geq 4\%$ gegenüber Studienbeginn ^a	n.z.	n.z.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Kumulative Inzidenz: Abnahme der Ganzkörper-BMD um $\geq 4\%$ gegenüber Studienbeginn ^a	n.z.	n.z.	6,7%	0%	6,7%	0%
LWS: mittlerer Anstieg der BMD (%)	n.z.	n.z.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Ganzkörper: mittlerer Anstieg der BMD (%)	n.z.	n.z.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

n.z. = nicht zutreffend

^a Kein weiterer Patient zeigte nach Woche 48 eine Abnahme der BMD von $\geq 4\%$

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tenofovirdisoproxil eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei HIV und chronischer Hepatitis B gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tenofovirdisoproxil ist ein wasserlösliches Ester-Prodrug und wird *in vivo* rasch in Tenofovir und Formaldehyd umgewandelt.

Tenofovir wird intrazellulär in Tenofovirmonophosphat und den wirksamen Bestandteil Tenofovirdiphosphat umgewandelt.

Resorption

Nach oraler Anwendung von Tenofovirdisoproxil an HIV-infizierten Patienten wird Tenofovirdisoproxil schnell resorbiert und in Tenofovir umgewandelt. Nahmen HIV-infizierte Patienten mehrfache Dosen Tenofovirdisoproxil zu einer Mahlzeit ein, bewirkte dies im Durchschnitt (%-Variationskoeffizient) für Tenofovir einen C_{max} -Wert von 326 (36,6 %) ng/ml, eine AUC von 3.324 (41,2 %) ng · h/ml und einen C_{min} -Wert von 64,4 (39,4 %) ng/ml. Die maximale Serumkonzentration von Tenofovir wird bei Einnahme auf nüchternen Magen innerhalb einer Stunde erreicht, bei Einnahme mit Nahrungsmitteln innerhalb von zwei Stunden. Die orale Bioverfügbarkeit von Tenofovir aus Tenofovirdisoproxil bei nüchternen Patienten betrug ca. 25 %. Bei Einnahme von Tenofovirdisoproxil mit einer fettreichen Mahlzeit erhöhte sich die orale Bioverfügbarkeit: Die AUC von Tenofovir stieg dabei um circa 40 %, der C_{max} -Wert um etwa 14 %. Nach Gabe der ersten Dosis Tenofovirdisoproxil lag der Medianwert für C_{max} im Serum zwischen 213 und 375 ng/ml. Die Einnahme von Tenofovirdisoproxil mit einer leichten Mahlzeit wirkte sich hingegen nicht signifikant auf die Pharmakokinetik von Tenofovir aus.

Verteilung

Nach intravenöser Gabe wurde das Verteilungsvolumen von Tenofovir im Steady State auf etwa 800 ml/kg geschätzt. Nach oraler Gabe von Tenofovirdisoproxil verteilt sich Tenofovir in die meisten Gewebe; die höchsten Konzentrationen finden sich in den Nieren, der Leber und im Darminhalt (präklinische Studien). *In vitro* betrug die Proteinbindung von Tenofovir bei einer Tenofovirkonzentration zwischen 0,01 und 25 µg/ml weniger als 0,7 % bei Plasmaproteinen bzw. 7,2 % bei Serumproteinen.

Biotransformation

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass weder Tenofovirdisoproxil noch Tenofovir Substrate für CYP450-Enzyme sind. Auch bei Konzentrationen, die wesentlich höher (ca. 300-fach) als die *In-vivo*-Konzentrationen waren, hemmte Tenofovir *in vitro* nicht den Arzneimittel-Metabolismus, der von einer der wichtigen humanen CYP450-Isoformen, die an der Arzneimittel-Biotransformation beteiligt sind (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 oder CYP1A1/2), vermittelt wird. Tenofovirdisoproxil hatte in einer Konzentration von 100 µmol/l keine Wirkung auf eine der CYP450-Isoformen, mit Ausnahme von CYP1A1/2, bei der eine geringfügige (6 %), aber statistisch signifikante Reduzierung des CYP1A1/2-Substrat-Metabolismus zu beobachten war. Ausgehend von diesen Daten ist es unwahrscheinlich, dass klinisch bedeutsame Interaktionen zwischen Tenofovirdisoproxil und Arzneimitteln, die durch CYP450 metabolisiert werden, auftreten.

Elimination

Tenofovir wird primär über die Nieren eliminiert, sowohl durch Filtration als auch durch das aktive tubuläre Transportsystem, wobei nach intravenöser Anwendung etwa 70–80 % der Dosis als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden werden. Die Gesamt-Clearance wurde auf etwa 230 ml/h/kg (ca. 300 ml/min) geschätzt. Die renale Clearance beträgt ungefähr 160 ml/h/kg (ca. 210 ml/min), was die glomeruläre Filtrationsrate übersteigt. Dies deutet darauf hin, dass die aktive tubuläre Sekretion bei der Ausscheidung von Tenofovir eine wichtige Rolle spielt. Nach oraler Gabe liegt die terminale Halbwertzeit von Tenofovir bei etwa 12–18 Stunden.

In Studien wurde der Mechanismus der aktiven Sekretion von Tenofovir untersucht. Die Aufnahme in die proximalen Tubuluszellen erfolgt über den *human Organic Anion Transporter* (hOAT) 1 und 3 und die Abgabe in den Urin über das *Multi Drug Resistant Protein 4* (MRP 4).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Tenofovir war unabhängig von der Tenofovirdisoproxil-Dosis in einem Bereich von 75 bis 600 mg und blieb auch bei wiederholter Anwendung für alle Dosisstärken unbeeinflusst.

Alter

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien bei älteren Patienten (im Alter von über 65 Jahren) durchgeführt.

Geschlecht

Begrenzte Daten zur Pharmakokinetik von Tenofovir bei Frauen weisen nicht auf wesentliche geschlechtsspezifische Unterschiede hin.

Ethnische Zugehörigkeit

Die Pharmakokinetik wurde in verschiedenen ethnischen Gruppen nicht speziell untersucht.

Kinder und Jugendliche

HIV-1: Die Pharmakokinetik von Tenofovir im Steady State wurde bei 8 HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg untersucht. Die mittlere (\pm SD) C_{\max} beträgt $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g}/\text{ml}$, die mittlere (\pm SD) AUC_{tau} $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$. Die Tenofovir-Exposition, die bei jugendlichen Patienten nach täglicher Einnahme von 245 mg Tenofovirdisoproxil erreicht wurde, ähnelte der, die bei Erwachsenen nach täglicher Einnahme von 245 mg Tenofovirdisoproxil erreicht wurde.

Chronische Hepatitis B: Die Tenofovir-Exposition im Steady State, die bei HBV-infizierten jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) nach täglicher Einnahme von 245 mg Tenofovirdisoproxil erreicht wurde, ähnelte der, die bei Erwachsenen nach täglicher Einnahme von 245 mg Tenofovirdisoproxil erreicht wurde.

Die Tenofovir-Exposition, die bei HBV-infizierten Kindern im Alter von 2 bis < 12 Jahren nach täglicher Einnahme von Tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg Körpergewicht (Tabletten oder Granulat) bis zu einer Maximaldosis von 245 mg erreicht wurde, ähnelte der, die bei HIV-1-infizierten Kindern im Alter von 2 bis < 12 Jahren nach täglicher Einnahme von Tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 245 mg Tenofovirdisoproxil erreicht wurde.

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit 245 mg Tenofovirdisoproxil Tabletten bei Kindern unter 12 Jahren oder bei Kindern mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

Nierenfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Parameter von Tenofovir wurden nach Gabe einer Einzeldosis Tenofovirdisoproxil 245 mg an 40 nicht-HIV- und nicht-HBV-infizierten erwachsenen Patienten ermittelt, die unterschiedlich stark ausgeprägte Nierenfunktionsstörungen aufwiesen, was auf Basis der Kreatinin-Clearance (Cl_{cr}) bei Studienbeginn definiert wurde (normale Nierenfunktion bei $Cl_{\text{cr}} > 80$ ml/min; leichte Nierenfunktionsstörung bei $Cl_{\text{cr}} = 50$ – 79 ml/min; mittelgradige Nierenfunktionsstörung bei $Cl_{\text{cr}} = 30$ – 49 ml/min und schwerwiegende Nierenfunktionsstörung bei $Cl_{\text{cr}} = 10$ – 29 ml/min). Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion erhöhte sich die mittlere Tenofovir-Exposition (%-Variationskoeffizient) von 2.185 (12 %) ng · h/ml bei Patienten mit $Cl_{\text{cr}} > 80$ ml/min auf 3.064 (30 %) ng · h/ml (leichte Nierenfunktionsstörung), 6.009 (42 %) ng · h/ml (mittelgradige Nierenfunktionsstörung) bzw. 15.985 (45 %) ng · h/ml (schwerwiegende Nierenfunktionsstörung). Es wird erwartet, dass bei Einhaltung der Dosisempfehlungen für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen diese Patienten bei verlängertem Dosisintervall höhere Plasmamaximalkonzentrationen und geringere C_{\min} -Werte aufweisen als Patienten mit normaler Nierenfunktion. Welche klinischen Folgen dies hat, ist nicht bekannt.

Bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/min}$) erhöhten sich die Tenofovir-Konzentrationen zwischen den einzelnen Hämodialyse-Sitzungen im Verlauf von 48 Stunden beträchtlich, wobei ein mittlerer C_{max} -Wert von 1.032 ng/ml und eine mittlere $AUC_{0-48\text{h}}$ von 42.857 ng · h/ml erreicht wurden.

Es wird empfohlen, das Dosisintervall von 245 mg Tenofovirdisoproxil bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $< 50 \text{ ml/min}$ oder dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2) anzupassen.

Bei nicht hämodialysepflichtigen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $< 10 \text{ ml/min}$ und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die Peritonealdialyse oder andere Dialyseformen anwenden, wurde die Pharmakokinetik von Tenofovir nicht untersucht.

Die Pharmakokinetik von Tenofovir wurde bei pädiatrischen Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Es liegen keine Daten für eine Dosisempfehlung vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Es wurde eine Einzeldosis von 245 mg Tenofovirdisoproxil an nicht-HIV- und nicht-HBV-infizierten erwachsenen Patienten angewendet, die unterschiedlich stark ausgeprägte Leberfunktionsstörungen aufwiesen (Definition gemäß Child-Pugh-Turcotte-Klassifikation). Die Pharmakokinetik von Tenofovir war bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht gravierend verändert, daher ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich. Für Tenofovir betrug der durchschnittliche C_{max} -Wert (%-Variationskoeffizient) bei gesunden Probanden 223 (34,8 %) ng/ml, die $AUC_{0-\infty}$ 2.050 (50,8 %) ng · h/ml. Bei Patienten mit mittelgradigen Leberfunktionsstörungen lag die C_{max} bei 289 (46,0 %) ng/ml und die AUC bei 2.310 (43,5 %) ng · h/ml, bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung lagen die Werte für C_{max} bei 305 (24,8 %) ng/ml und für die AUC bei 2.740 (44,0 %) ng · h/ml.

Intrazelluläre Pharmakokinetik

In nicht proliferativen menschlichen peripheren Monozyten im Blut (PBMCs) beträgt die Halbwertszeit von Tenofovirdiphosphat etwa 50 Stunden, wogegen die Halbwertszeit in Phytohämagglutinin-stimulierten PBMCs etwa bei 10 Stunden liegt.

5.3 Pröklinische Daten zur Sicherheit

Pröklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Daten aus Studien an Ratten, Hunden und Affen zur Toxizität bei wiederholter Gabe nach Exposition über oder im humantherapeutischen Bereich, die als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, schließen Nieren- und Knochentoxizität sowie eine Abnahme der Serumphosphat-Konzentration ein. Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie (Affen) und verringelter Knochenmineraldichte (*bone mineral density*, BMD) (Ratten und Hunde) diagnostiziert. Zu einer Knochentoxizität bei jungen erwachsenen Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der ≥ 5 -fachen Exposition von pädiatrischen oder erwachsenen Patienten entsprachen. Zu einer Knochentoxizität bei jugendlichen infizierten Affen kam es bei sehr hohen Expositionen nach subkutaner Dosis (\geq der 40-fachen Exposition von Patienten). Die Ergebnisse aus den Studien an Ratten und Affen deuten auf eine wirkstoffbedingte Verringerung der intestinalen Phosphatresorption mit möglicher sekundärer Verringerung der BMD hin.

Genotoxizitätsstudien zeigten positive Ergebnisse im *In-vitro*-Maus-Lymphom-Assay, keine eindeutigen Ergebnisse bei einem der Stämme, die im Ames-Test verwendet wurden, und schwach positive Ergebnisse bei einem UDS-Test an primären Ratten-Hepatozyten. Jedoch war das Ergebnis in einem *In-vivo*-Mikronukleus-Test am Knochenmark von Mäusen negativ.

Karzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen bei oraler Gabe zeigten nur eine geringe Inzidenz von Duodenal-Tumoren bei extrem hohen Dosen an Mäusen. Es ist unwahrscheinlich, dass dies für den Menschen relevant ist.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf Fortpflanzungs-, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. In peri-/postnatalen Toxizitätsstudien mit Tenofovirdisoproxil allerdings waren in maternaltoxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Der Wirkstoff Tenofovirdisoproxilphosphat und dessen Haupt-Abbauprodukte verbleiben unverändert in der Umwelt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Povidon
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid Triacetin
Indigocarmin-Aluminiumsalz

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Anbruch 60 Tage haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Niederdruckpolyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen und Induktionsversiegelung (mit Aluminiumfolie).

Die Flaschen enthalten 30 Filmtabletten und Kieselgel-Trockenmittel (in einem Behältnis).

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar:

Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Filmtabletten enthält, und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zum Öffnen der Flasche wird der kindergesicherte Verschluss nach unten gedrückt und gegen den Uhrzeigersinn gedreht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tschechische Republik

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1127/001
EU/1/16/1127/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. September 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/>.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Herstellers, der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bukarest 032266
Rumänien

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**Flaschenetikett und Umkarton****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tenofovirdisoproxil Zentiva 245 mg Filmtabletten
Tenofovirdisoproxil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten

90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nach Anbruch innerhalb von 60 Tagen aufbrauchen. Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Anbruchsdatum: [nur auf der äusseren Umhüllung]

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tschechische Republik

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1127/001 30 Filmtabletten
EU/1/16/1127/002 90 (3x30) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tenofovirdisoproxil Zentiva [nur auf der äußeren Umhüllung]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal. [nur auf der äußeren Umhüllung]

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC [nur auf der äußeren Umhüllung]
SN [nur auf der äußeren Umhüllung]
NN [nur auf der äußeren Umhüllung]

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Tenofovirdisoproxil Zentiva 245 mg Filmtabletten Tenofovirdisoproxil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tenofovirdisoproxil Zentiva und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva beachten?
3. Wie ist Tenofovirdisoproxil Zentiva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tenofovirdisoproxil Zentiva aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Wenn Tenofovirdisoproxil Zentiva Ihrem Kind verschrieben wurde, beachten Sie bitte, dass alle Informationen in dieser Packungsbeilage an Ihr Kind gerichtet sind (deuten Sie den Text in diesem Fall bitte als „Ihr Kind“ anstatt „Sie“).

1. Was ist Tenofovirdisoproxil Zentiva und wofür wird es angewendet?

Tenofovirdisoproxil Zentiva enthält den Wirkstoff *Tenofovirdisoproxil*. Dieser Wirkstoff ist eine *antiretrovirale* oder antivirale Substanz, die zur Behandlung einer HIV- oder HBV-Infektion oder beider Infektionen dient. Tenofovirov ist ein *Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer*, allgemein als NRTI bezeichnet. Er bewirkt eine Störung der normalen Aktivität von Enzymen (bei HIV *Reverse Transkriptase*; bei Hepatitis B *DNA-Polymerase*), die für die Vermehrung der Viren wichtig ist. Zur Behandlung einer HIV-Infektion muss Tenofovirdisoproxil Zentiva stets in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden.

Tenofovirdisoproxil Zentiva dient zur Behandlung einer Infektion mit HIV (Humanes Immundefizienzvirus). Die Tabletten sind geeignet für:

- **Erwachsene**
- **Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren, die bereits mit anderen Arzneimitteln gegen HIV behandelt wurden,** und bei denen diese Arzneimittel aufgrund einer Resistenzentwicklung nicht mehr voll wirksam sind oder Nebenwirkungen verursacht haben.

Tenofovirdisoproxil Zentiva wird auch zur Behandlung der chronischen Hepatitis B, einer Infektion mit HBV (Hepatitis-B-Virus) angewendet. Die Tabletten sind geeignet für:

- **Erwachsene**
- **Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren.**

Sie müssen nicht mit HIV infiziert sein, damit Sie mit Tenofovirdisoproxil Zentiva gegen HBV behandelt werden können.

Dieses Arzneimittel ist kein Heilmittel gegen eine HIV-Infektion. Sie können während der Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva weiterhin Infektionen oder andere HIV-assoziierte Erkrankungen bekommen.

Sie können HBV auch weiterhin auf andere Menschen übertragen. Deshalb ist es wichtig, dass Sie geeignete Maßnahmen treffen, um eine Ansteckung anderer Menschen zu vermeiden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva beachten?

Tenofovirdisoproxil Zentiva darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Tenofovir, Tenofovirdisoproxilphosphat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, falls dies auf Sie zutrifft, und nehmen Sie Tenofovirdisoproxil Zentiva nicht ein.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Tenofovirdisoproxil Zentiva verhindert nicht die Übertragung von HBV auf andere durch sexuellen Kontakt oder kontaminiertes Blut. Sie müssen weiterhin Vorsichtsmaßnahmen treffen, um dies zu verhindern.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Tenofovirdisoproxil Zentiva einnehmen.

- **Wenn Sie früher eine Nierenerkrankung hatten oder wenn Untersuchungen auf Nierenprobleme hingewiesen haben.** Tenofovirdisoproxil Zentiva darf nicht von Jugendlichen mit Nierenproblemen eingenommen werden. Vor Beginn der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil Zentiva wird Ihr Arzt möglicherweise Blutuntersuchungen anordnen, um Ihre Nierenfunktion zu kontrollieren. Tenofovirdisoproxil Zentiva kann während der Behandlung Auswirkungen auf Ihre Nieren haben. Möglicherweise ordnet Ihr Arzt während Ihrer Behandlung Blutuntersuchungen an, um die Funktion Ihrer Nieren zu überwachen. Falls Sie ein Erwachsener sind, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise raten, die Tabletten seltener als in der üblichen Dosierung einzunehmen. Verringern Sie die verschriebene Dosis bitte nur nach Anweisung Ihres Arztes.

Tenofovirdisoproxil Zentiva sollte nicht mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die Ihre Nieren schädigen können (siehe Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva zusammen mit anderen Arzneimitteln). Falls dies jedoch unvermeidbar ist, wird Ihr Arzt einmal wöchentlich Ihre Nierenfunktion kontrollieren.

- **Wenn Sie an Osteoporose leiden,** bei Ihnen in der Vergangenheit Knochenbrüche aufgetreten sind oder Sie Probleme mit Ihren Knochen haben

Knochenprobleme (die sich als anhaltende oder schlimmer werdende Knochenschmerzen äußern und manchmal zu Knochenbrüchen führen) können auch in Folge von Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen auftreten (siehe Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich?). Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Knochenschmerzen oder Knochenbrüche auftreten.

Tenofovirdisoproxil kann außerdem zu einem Verlust von Knochenmasse führen. Der ausgeprägteste Verlust von Knochenmasse wurde in klinischen Studien beobachtet, als Patienten mit Tenofovirdisoproxil in Kombination mit einem geboosterten Proteasehemmer behandelt wurden.

Insgesamt sind die Auswirkungen von Tenofovirdisoproxil auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Risiko für Knochenbrüche bei erwachsenen Patienten sowie bei Patienten im Kindes- und Jugendalter nicht geklärt.

Bei einigen erwachsenen HIV-infizierten Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von

Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) können neben anderen zu den zahlreichen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteifigkeit, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in der Hüfte, im Knie und in der Schulter) sowie Schwierigkeiten bei der Bewegung. Falls Sie eines dieser Anzeichen bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer Lebererkrankung, einschließlich einer Hepatitis, leiden oder gelitten haben.** Patienten mit einer Lebererkrankung wie einer chronischen Hepatitis B oder C, die antiretrovirale Arzneimittel erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise tödlich verlaufender Leberkomplikationen. Wenn Sie eine Hepatitis-B-Infektion haben, wird Ihr Arzt das bestmögliche Behandlungsschema für Sie auswählen. Wenn Sie in Ihrer Vorgesichte eine Lebererkrankung oder eine chronische Hepatitis-B-Infektion haben, wird Ihr Arzt möglicherweise Blutuntersuchungen zur sorgfältigen Überwachung Ihrer Leberfunktion durchführen.
- **Achten Sie auf Infektionen.** Wenn bei Ihnen eine fortgeschrittene HIV-Infektion (AIDS) vorliegt und Sie zusätzlich eine Infektion haben, können ab dem Beginn der Therapie mit Tenofovirdisoproxil Zentiva Infektions- und Entzündungssymptome auftreten, oder die Symptome einer vorbestehenden Infektion können sich verschlechtern. Solche Symptome können darauf schließen lassen, dass das verbesserte Immunsystem Ihres Körpers sich gegen die Infektion zur Wehr setzt. Achten Sie kurz nach Beginn Ihrer Behandlung mit Tenofovirdisoproxil Zentiva auf Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion. **Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, falls Sie Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion bemerken.

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklagen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, falls Sie älter als 65 Jahre sind.** Die Anwendung von Tenofovirdisoproxil Zentiva wurde nicht bei Patienten im Alter von über 65 Jahren untersucht. Falls Sie älter sind und Ihr Arzt Ihnen Tenofovirdisoproxil Zentiva verordnet hat, wird er Sie sorgfältig beobachten.

Kinder und Jugendliche

Tenofovirdisoproxil Zentiva ist geeignet für:

- **HIV-1-infizierte Jugendliche von 12 bis unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die bereits mit anderen Arzneimitteln gegen HIV behandelt wurden,** und bei denen diese Arzneimittel aufgrund einer Resistenzentwicklung nicht mehr voll wirksam sind oder Nebenwirkungen verursacht haben.
- **HBV-infizierte Jugendliche von 12 bis unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg.**

Tenofovirdisoproxil Zentiva ist für folgende Patientengruppen **nicht geeignet**:

- **Nicht für Kinder unter 12 Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind.**

- **Nicht für Kinder unter 12 Jahren, die mit HBV infiziert sind.**

Zur Dosierung siehe Abschnitt 3, Wie ist Tenofovirdisoproxil Zentiva einzunehmen?

Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

- **Setzen Sie andere Arzneimittel gegen HIV nicht ab**, die Ihr Arzt Ihnen verschrieben hat, wenn Sie mit der Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva beginnen und gleichzeitig mit HIV und mit HBV infiziert sind.
- **Nehmen Sie Tenofovirdisoproxil Zentiva nicht ein**, wenn Sie bereits andere Arzneimittel einnehmen, die Tenofovirdisoproxil oder Tenofoviralafenamid enthalten. Nehmen Sie Tenofovirdisoproxil Zentiva nicht zusammen mit Arzneimitteln ein, die Adefovirdipivoxil (ein Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis B) enthalten.
- **Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, die Ihre Nieren schädigen können.**

Dazu gehören:

- Aminoglykoside, Pentamidin oder Vancomycin (bei bakteriellen Infektionen)
- Amphotericin B (bei Pilzerkrankungen)
- Foscarnet, Ganciclovir oder Cidofovir (bei Virusinfektionen)
- Interleukin-2 (zur Krebsbehandlung)
- Adefovirdipivoxil (bei HBV-Infektionen)
- Tacrolimus (zur Unterdrückung des Immunsystems)
- Nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAIDs, zur Linderung von Knochen- oder Muskelschmerzen)
- **Andere Didanosin enthaltende Arzneimittel (zur Behandlung der HIV-Infektion):** Die gleichzeitige Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva mit anderen antiviralen Arzneimitteln, die Didanosin enthalten, kann den Blutspiegel von Didanosin ansteigen lassen und die CD4-Zellzahl reduzieren. Selten wurde über eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse und eine Laktatazidose (Überschuss an Milchsäure im Blut), die manchmal tödlich ausgingen, bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Tenofovirdisoproxil und Didanosin enthalten, berichtet. Ihr Arzt wird gewissenhaft abwägen, ob Sie mit Tenofovirdisoproxil und Didanosin in Kombination behandelt werden sollen.
- **Es ist auch wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt sprechen**, wenn Sie Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion einnehmen.

Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nehmen Sie Tenofovirdisoproxil Zentiva zusammen mit einer Mahlzeit ein (z. B. einer vollen Mahlzeit oder einem Snack).

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- **Wenn Sie Tenofovirdisoproxil Zentiva während der Schwangerschaft eingenommen haben,** kann Ihr Arzt Sie zu regelmäßigen Blutuntersuchungen und anderen diagnostischen Tests einbestellen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft NRTIs eingenommen haben, überwiegt der Nutzen durch den Schutz vor HIV das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen.
- Wenn Sie mit HBV infiziert sind und Ihr Baby bei der Geburt eine Behandlung zur Vorbeugung einer Übertragung von Hepatitis B erhalten hat, können Sie Ihren Säugling unter Umständen stillen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt, um weitere Informationen zu erhalten.
- Bei HIV-positiven Müttern wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, **sprechen Sie so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt.**

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tenofovirdisoproxil Zentiva kann Schwindelgefühle hervorrufen. Wenn Ihnen unter der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil Zentiva schwindelig wird, **setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs, fahren Sie nicht Fahrrad** und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.

Tenofovirdisoproxil Zentiva enthält Lactose-Monohydrat.

Bitte nehmen Sie Tenofovirdisoproxil Zentiva erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Tenofovirdisoproxil Zentiva enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Tenofovirdisoproxil Zentiva einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt:

- **Erwachsene: 1 Tablette täglich zu einer Mahlzeit** (z. B. einer vollen Mahlzeit oder einem Snack).
- **Jugendliche von 12 bis unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg:** 1 Tablette täglich zu einer Mahlzeit (z. B. einer vollen Mahlzeit oder einem Snack).

Falls Sie starke Schluckbeschwerden haben, können Sie die Tablette mit der Spitze eines Löffels zerdrücken. Mischen Sie die zerdrückte Tablette mit ungefähr 100 ml (ein halbes Glas) Wasser, Orangensaft oder Traubensaft und trinken Sie das Glas dann unverzüglich aus.

- **Nehmen Sie stets die von Ihrem Arzt verordnete Dosis ein.** Damit wird gewährleistet, dass Ihr Arzneimittel seine volle Wirkung entfalten kann und das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Behandlung verringert wird. Ändern Sie Ihre Dosis nur, wenn Ihr Arzt dies angeordnet hat.
- **Falls Sie ein Erwachsener sind und an einer Nierenerkrankung leiden,** wird Ihr Arzt Sie möglicherweise anweisen, Tenofovirdisoproxil Zentiva weniger häufig einzunehmen.

- Wenn Sie mit HBV infiziert sind, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise raten, einen HIV-Test durchführen zu lassen, um auszuschließen, dass Sie gleichzeitig mit HIV und HBV infiziert sind.

Lesen Sie in den Gebrauchsinformationen der anderen antiretroviralen Arzneimittel nach, wie diese Arzneimittel anzuwenden sind.

Wenn Sie eine größere Menge von Tenofovirdisoproxil Zentiva eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Tenofovirdisoproxil-Zentiva-Tabletten eingenommen haben, können vermehrt Nebenwirkungen dieses Arzneimittels auftreten (siehe Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich?). Lassen Sie sich bitte von Ihrem Arzt oder bei der nächsten Notaufnahme beraten. Nehmen Sie die Tablettenflasche mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva vergessen haben

Es ist wichtig, dass Sie keine Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva auslassen. Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, überprüfen Sie, wie viel Zeit seit der vorgesehenen Einnahme vergangen ist.

- **Wenn weniger als 12 Stunden** seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, holen Sie diese so bald wie möglich nach und nehmen Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.
- **Wenn mehr als 12 Stunden** seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, holen Sie die versäumte Dosis nicht mehr nach. Warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie sich weniger als eine Stunde nach der Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva übergeben haben, müssen Sie eine weitere Tablette einnehmen. Sie brauchen keine weitere Tablette einzunehmen, wenn Sie sich mehr als 1 Stunde nach der Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva übergeben haben.

Wenn Sie die Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva abbrechen

Setzen Sie Tenofovirdisoproxil Zentiva nicht ohne Anweisung Ihres Arztes ab. Das Abbrechen der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil Zentiva kann zu einer verringerten Wirksamkeit der von Ihrem Arzt verordneten Therapie führen.

Wenn Sie Hepatitis B haben oder zusätzlich mit HIV infiziert sind (Koinfektion), ist es sehr wichtig, dass Sie Ihre Behandlung mit Tenofovirdisoproxil Zentiva nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt absetzen. Bei einigen Patienten zeigten Blutuntersuchungen oder Symptome eine Verschlechterung der Hepatitis nach dem Absetzen von Tenofovirdisoproxil Zentiva. Möglicherweise müssen Sie noch mehrere Monate nach Behandlungsende Bluttests durchführen lassen. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder -zirrhose wird das Abbrechen der Behandlung nicht empfohlen, da dies zu einer Verschlechterung Ihrer Hepatitis führen kann.

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva aus irgendeinem Grund abbrechen, insbesondere wenn Sie unter einer Nebenwirkung oder einer anderen Erkrankung leiden.
- Teilen Sie Ihrem Arzt bitte unverzüglich alle neuen oder ungewöhnlichen Symptome mit, die Ihnen nach dem Absetzen der Behandlung auffallen, vor allem Symptome, die Sie mit Ihrer Hepatitis-B-Infektion in Zusammenhang bringen.
- Kontaktieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie wieder mit der Einnahme von Tenofovirdisoproxil Zentiva beginnen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen: Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.

Laktatazidose (Überschuss an Milchsäure im Blut) ist eine **seltene** (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen), aber schwerwiegende Nebenwirkung, die tödlich sein kann. Die folgenden Nebenwirkungen können Anzeichen einer Laktatazidose sein:

- tiefes, schnelles Atmen
- Schläfrigkeit
- Übelkeit, Erbrechen und Magenschmerzen

→ **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt**, wenn Sie glauben, dass Sie möglicherweise **eine Laktatazidose** haben.

Weitere mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **gelegentlich** vor (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- **Schmerzen im Oberbauch**, die durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse verursacht werden
- Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **selten** vor (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Nierenentzündung, **Ausscheiden von großen Urinmengen und Durstgefühl**
- **Veränderungen des Urins und Rückenschmerzen**, die durch Nierenprobleme, einschließlich Nierenversagen, verursacht werden
- Erweichung der Knochen (mit **Knochenschmerzen** und manchmal zu Knochenbrüchen führend), die durch Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen verursacht sein können
- **Fettleber**

→ **Falls Sie glauben, dass Sie eine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.**

Die häufigsten Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **sehr häufig** vor (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall,
- Erbrechen,
- Übelkeit,
- Schwindelgefühl,
- Hautausschlag,
- Schwächegefühl.

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- verringerte Phosphatwerte im Blut

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **häufig** vor (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen,
- Schmerzen im Oberbauch,
- sich ermüdet fühlen,
- Bauchblähung,
- Blähungen,
- Verlust von Knochenmasse

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Leberprobleme

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **gelegentlich** vor (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Muskelabbau, Muskelschmerzen oder -schwäche

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Abnahme der Kaliumkonzentration im Blut
- erhöhtes Kreatinin im Blut
- Probleme mit der Bauchspeicheldrüse

Muskelabbau, Erweichung der Knochen (mit Knochenschmerzen und manchmal zu Knochenbrüchen führend), Muskelschmerzen, Muskelschwäche und die Abnahme der Kalium- oder Phosphatkonzentration im Blut können durch Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen verursacht sein.

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **selten** vor (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Schmerzen im Oberbauch, die durch eine Entzündung der Leber verursacht werden
- Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge oder des Halses (Angioödem)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tenofovirdisoproxil Zentiva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nach Anbruch innerhalb von 60 Tagen aufbrauchen. Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tenofovirdisoproxil Zentiva enthält

- Der Wirkstoff ist Tenofovir. Jede Filmtablette enthält 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Tenofovirdisopropylphosphat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
- Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Povidon, Magnesiumstearat
Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid, Triacetin und Indigocarmin-Aluminiumsalz.

Wie Tenofovirdisoproxil Zentiva aussieht und Inhalt der Packung

Tenofovirdisoproxil Zentiva 245 mg Filmtabletten sind hellblaue, längliche Filmtabletten mit den Abmessungen von ungefähr 17,2 mm x 8,2 mm.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar:

Umkartons, die 1 Flasche mit 30 Filmtabletten und 3 Flaschen mit jeweils 30 Filmtabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Zum Öffnen der Flasche drücken Sie den kindergesicherten Verschluss nach unten und drehen ihn gegen den Uhrzeigersinn.

Jede Flasche enthält ein Kieselgel-Trockenmittel, das Ihre Tabletten schützt und nicht herausgenommen werden darf. Das Kieselgel-Trockenmittel befindet sich in einem eigenen Behältnis und darf nicht eingenommen werden.

Pharmazeutischer Unternehmer

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tschechische Republik

Hersteller

S.C. Zentiva S.A.

50 Theodor Pallady Blvd.

Bukarest 032266

Rumänien

oder

Winthrop Arzneimittel GmbH

Brüningstraße 50

65926 Frankfurt am Main

Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 (78) 700 112

PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

България
Zentiva, k.s.
Tel: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika
Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark
Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland
Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti
Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España
Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France
Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska
Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland
Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland
Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia
Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország
Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta
Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland
Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge
Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich
Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska
Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal
Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România
ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija
Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika
Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland
Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.

Tηλ: +30 211 198 7510

PV-Cyprus@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS

Tel: +46 840 838 822

PV-Sweden@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/>.