

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 245 mg tenofovirdisoproksil (tilsvarende 300 mg tenofovirdisoproksilmaleat).

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 155 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lyseblå, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter,  $12,20 \pm 0,20$  mm i diameter, preget med 'TN245' på den ene siden og 'M' på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### *HIV-1-infeksjon*

Tenofovirdisoproksil 245 mg filmdrasjerte tabletter er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av HIV-1-infiserte voksne.

Hos voksne er de påviste fordelene ved tenofovirdisoproksil ved HIV-1-infeksjon basert på resultater av en studie av behandlingsnaive pasienter, inkludert pasienter med høy virusmengde ( $> 100\,000$  kopier/ml) og studier der tenofovirdisoproksil ble føyd til en stabil basisterapi (hovedsakelig trippelterapi) hos tidligere antiretroviralt behandlede pasienter som har vært utsatt for en tidlig virologisk svikt ( $< 10\,000$  kopier/ml, hvor de fleste pasienter har  $< 5000$  kopier/ml).

Tenofovirdisoproksil 245 mg filmdrasjerte tabletter er også indisert for behandling av HIV-1-infisert ungdom, med NRTI-resistens eller toksisitet som hindrer bruk av førstelinjemidler, i alderen 12 til  $< 18$  år.

Valg av tenofovirdisoproksil til behandling av antiretroviralt behandlede pasienter med HIV-1-infeksjon må baseres på individuell viral resistenstesting og/eller behandlingshistorikk til pasientene.

#### *Hepatitt B-infeksjon*

Tenofovirdisoproksil 245 mg filmdrasjerte tabletter er indisert for behandling av kronisk hepatitt B hos voksne med:

- kompensert leversykdom med påvist aktiv virusreplisering, vedvarende forhøyete serumalaninaminotransferase-nivåer (ALAT) og histologisk påvisning av aktiv inflammasjon og/eller fibrose (se pkt. 5.1).
- påvist lamivudinresistent hepatitt B-virus (se pkt. 4.8 og 5.1).
- dekompensert leversykdom (se pkt.4.4, 4.8 og 5.1).

Tenofovirdisoproksil 245 mg filmdrasjerte tabletter er indisert for behandling av kronisk hepatitt B hos ungdom i alderen 12 til < 18 år med:

- kompensert leversykdom og påvist immunaktiv sykdom, f.eks. aktiv virusreplisering, vedvarende forhøyede ALAT-nivåer i serum og histologisk påvisning av aktiv inflammasjon og/eller fibrose (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Terapi bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av HIV-infeksjon og/eller behandling av kronisk hepatitt B.

##### Dosering

###### *Voksne*

Anbefalt dose med tenofovirdisoproksil for behandling av HIV eller for behandling av kronisk hepatitt B er 245 mg (én tablett) én gang daglig oralt, sammen med mat.

###### *Kronisk hepatitt B*

Optimal varighet av behandlingen er ikke kjent. Seponering av behandlingen kan vurderes i følgende tilfeller:

- Hos HBeAg-positive pasienter uten cirrhose bør behandlingen administreres i minst 6-12 måneder etter at HBe-serokonversjon (HBeAg-og HBV DNA-tap med anti-HBe-konstatering) er bekreftet, eller frem til HBs-serokonversjon eller tap av effekt (se pkt. 4.4). Serum-ALAT- og HBV DNA-nivåene bør følges opp regelmessig etter seponering av behandlingen, slik at forsinket virologisk tilbakefall kan oppdages.
- Hos HBeAg-negative pasienter uten cirrhose bør behandlingen minst administreres frem til HBs-serokonversjon eller tap av effekt. Ved forlenget behandling i mer enn 2 år anbefales regelmessig revurdering for å kontrollere at en fortsettelse av den valgte behandlingen fortsatt er egnet for pasienten.

For behandling av HIV-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos voksne som ikke kan ta legemidlet i fast form, kan man sjekke om andre, egnede formuleringer er tilgjengelige.

Tenofovir disoproksil Mylan er tilgjengelig bare som 245 mg filmdrasjerte tabletter. Man kan sjekke om andre, egnede formuleringer er tilgjengelige.

###### *Pediatrik populasjon*

*HIV-1:* Hos ungdom i alderen 12 til < 18 år med en kroppsvekt på  $\geq 35$  kg, er anbefalt dose med tenofovirdisoproksil 245 mg (én tablett) én gang daglig oralt, sammen med mat (se pkt.4.8 og 5.1).

Reduserte doser med tenofovirdisoproksil brukes til behandling av HIV-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 2 til < 12 år. Ettersom Tenofovir disoproksil Mylan bare er tilgjengelig som 245 mg filmdrasjerte tabletter, er det ikke egnet for bruk hos pediatriske pasienter i alderen 2 til < 12 år. Man kan sjekke om andre, egnede formuleringer er tilgjengelige.

Sikkerhet og effekt av tenofovirdisoproksil hos HIV-1-infiserte barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

*Kronisk hepatitt B:* Hos ungdom i alderen 12 til < 18 år med en kroppsvekt på  $\geq 35$  kg, er anbefalt dose med tenofovirdisoproksil 245 mg (én tablett) én gang daglig oralt, sammen med mat (se pkt.4.8 og 5.1). Optimal varighet av behandlingen er for tiden ikke kjent.

Sikkerhet og effekt av tenofovirdisoproksil hos barn med kronisk hepatitt B i alderen 2 til <12 år eller som veier under 35 kg har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

For behandling av HIV-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos ungdom i alderen 12 til < 18 år som ikke kan ta legemidlet i fast form, kan man sjekke om andre, egnede formuleringer er tilgjengelige.

#### *Glemt dose*

Dersom en pasient glemmer en dose med tenofovirdisoproksil og det er mindre enn 12 timer etter tidspunktet den normalt tas, skal pasienten ta tenofovirdisoproksil med mat så snart som mulig og fortsette med den normale doseringsplanen. Dersom en pasient glemmer en dose med tenofovirdisoproksil og det har gått mer enn 12 timer og det snart er tid for neste dose, skal pasienten ikke ta den glemte dosen og bare fortsette med den vanlige doseringsplanen.

Dersom pasienten kaster opp innen 1 time etter at tenofovirdisoproksil er tatt, skal en ny tablett tas. Dersom pasienten kaster opp mer enn 1 time etter at tenofovirdisoproksil er tatt, er det ikke nødvendig å ta en ny dose.

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseanbefaling for pasienter eldre enn 65 år (se pkt. 4.4).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Tenofovir elimineres ved utskilling i nyrene, og eksponeringen for tenofovir øker hos pasienter med nyredysfunksjon.

##### Voksne

Det finnes begrensede data om tenofovirdisoproksils sikkerhet og effekt hos voksne pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min), og sikkerhetsdata over lang tid for mildt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min) er ikke evaluert. Derfor skal tenofovirdisoproksil bare brukes hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon dersom de mulige fordelene ved behandlingen anses for å veie opp for de mulige risikoene. Administrering av tenofovirdisoproksil 33 mg/g granulater for å gi en redusert daglig dose av tenofovirdisoproksil anbefales for voksne pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min, inkludert hemodialysepasienter.

##### *Mildt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50–80 ml/min)*

Begrensede data fra kliniske studier støtter dosering én gang daglig med 245 mg tenofovirdisoproksil hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon.

##### *Moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/min)*

Ettersom det ikke er mulig å administrere en lavere dose med 245 mg tablett, kan man bruke forlengede doseintervaller med den 245 mg filmdrasjerte tablett. Administrering av 245 mg tenofovirdisoproksil hver 48. time kan brukes basert på modellering av farmakokinetiske enkelt-dosedata hos HIV-negative og ikke-HBV-infiserte forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, inkludert nyresykdom i siste stadium (som krever hemodialyse), men dette er ikke bekreftet i kliniske studier. Derfor må den kliniske responsen på behandlingen og nyrefunksjonen overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) og hemodialysepasienter*

Adekvate dosejusteringer kan ikke brukes på grunn av manglende alternative tablettstyrker. Derfor anbefales ikke bruk hos denne pasientgruppen.

Hvis alternativ behandling ikke er tilgjengelig, kan man bruke lengre doseintervaller på følgende måte: Alvorlig nedsatt nyrefunksjon: 245 mg tenofovirdisoproksil kan administreres hver 72.-96. time (dosering to ganger i uken).

Hemodialysepasienter: 245 mg tenofovirdisoproksil kan administreres hver 7. dag etter at en hemodialyseøkt er fullført\*.

Disse justeringene av doseringsintervall er ikke bekreftet i kliniske studier. Simuleringer indikerer at forlenget doseringsintervall ved bruk av tenofoviridisoprosil filmdrasjerte tabletter på 245 mg ikke er optimalt og kan føre til økt toksisitet og mulig inadekvat respons. Derfor må den kliniske responsen på behandlingen og nyrefunksjonen overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

\* Vanligvis tilsier dosering én gang per uke tre hemodialyseøkter per uke, hver med omtrent 4 timers varighet, eller etter 12 timers kumulativ hemodialyse.

Ingen doseringsanbefalinger kan gis for ikke-hemodialysepasienter med kreatininclearance < 10 ml/min.

#### Pediatrike pasienter

Bruk av tenofoviridisoprosil er ikke anbefalt hos pediatrike pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Det kreves ingen justering av dosen for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dersom tenofoviridisoprosil-behandlingen seponeres hos pasienter med kronisk hepatitt B med eller uten samtidig infeksjon med HIV, må disse pasientene overvåkes nøye vedrørende tegn på forverring av hepatitt (se pkt. 4.4).

#### Administrasjonsmåte

Tenofovir disoproxil Mylan-tabletter skal tas oralt én gang per dag, samtidig med mat.

I spesielle tilfeller kan imidlertid Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmdrasjerte tabletter administreres etter at tablettene er oppløst i minst 100 ml vann, appelsinjuice eller druejuice.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Generelt

Alle HIV-infiserte pasienter bør få tilbud om testing for HIV-antistoffer før en behandling med tenofoviridisoprosil startes (se nedenfor *Samtidig infeksjon med HIV-1 og hepatitt B*).

#### *HIV-1*

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist seg å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

#### *Kronisk hepatitt B*

Pasientene må opplyses om at det ikke er påvist at tenofoviridisoprosil forhindrer risikoen for overføring av HBV til andre gjennom seksuell kontakt eller blodsmitte. Tilstrekkelige forsiktighetsregler må fortsatt benyttes.

#### Samtidig administrering av andre legemidler

- Tenofovir disoproxil Mylan bør ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofoviridisoprosil eller tenofoviralfenamid.
- Tenofovir disoproxil Mylan bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.
- Samtidig administrering av tenofoviridisoprosil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

### Trippelterapi med nukleosider/nukleotider

Det er rapportert høy forekomst av virologisk svikt og utvikling av resistens på et tidlig stadium hos HIV-pasienter, når tenofoviridisoprosil er blitt kombinert med lamivudin og abakavir eller med lamivudin og didanosin som et én-gang-daglig-regime.

### Nyre- og benefekter i den voksne populasjonen

#### *Nyreeffekter*

Tenofovir elimineres hovedsakelig via nyrene. Nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, forhøyet kreatinin, hypofosfatemi og proksimal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom) har vært rapportert etter bruk av tenofoviridisoprosil i klinisk praksis (se pkt. 4.8).

#### *Nyreovervåking*

Det anbefales at kreatininclearance beregnes hos alle pasienter før behandling med tenofoviridisoprosil igangsettes, og at nyrefunksjon (kreatininclearance og serumfosfat) også kontrolleres etter to til fire ukers behandling, etter tre måneders behandling og deretter hver tredje til sjette måned hos pasienter uten risikofaktorer som gjelder nyrefunksjon. Hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon er det nødvendig å kontrollere nyrefunksjonen oftere.

#### *Nyrebehandling*

Hvis serumfosfatnivået er <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance synker til <50 ml/min hos en voksen pasient som får tenofoviridisoprosil, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Avbryting av behandling med tenofoviridisoprosil bør også vurderes hos voksne pasienter med nedsatt kreatininclearance til < 50 ml/min eller nedsatt serumfosfat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Avbryting av behandling med tenofoviridisoprosil bør også vurderes i tilfeller med progressiv nedsettelse av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

#### *Samtidig administrasjon og risiko for renal toksisitet*

Bruk av tenofoviridisoprosil bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av nyretoksiske legemidler (f.eks. aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir eller interleukin-2). Hvis det ikke er mulig å unngå samtidig bruk av tenofoviridisoprosil og nyretoksiske midler, bør nyrefunksjonen overvåkes ukentlig.

Tilfeller av akutt nyresvikt etter start av en høy dose eller flere ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil og med risikofaktorer for nyredysfunksjon. Dersom tenofoviridisoprosil administreres samtidig med et NSAID, bør nyrefunksjonen overvåkes tilstrekkelig.

Det er rapportert høyere risiko for nedsatt nyrefunksjon hos pasienter som får tenofoviridisoprosil i kombinasjon med en kobicistat- eller ritonavirforsterket proteasehemmer. Nøye kontroll av nyrefunksjonen er nødvendig hos disse pasientene (se pkt. 4.5). Hos pasienter med risikofaktorer som gjelder nyrene, skal samtidig administrering av tenofoviridisoprosil med en forsterket proteasehemmer vurderes nøye.

Tenofoviridisoprosil er ikke blitt klinisk evaluert hos pasienter som tar legemidler som utskilles via den samme renale eliminasjonsveien, herunder transportproteiner, human organisk aniontransportør (hOAT) 1 og 3, eller MRP 4 (f.eks. cidofovir, et kjent nefrotoksisk legemiddel). Disse renale transportproteinene kan være ansvarlig for tubulær utskillelse og delvis for nyrens eliminering av tenofovir og cidofovir. Som en konsekvens kan farmakokinetikken til disse legemidlene, som utskilles via den samme renale eliminasjonsveien, herunder transportproteinene (hOAT 1) og 3 eller MRP 4, bli modifisert om de gis samtidig. Med mindre det er helt nødvendig, er samtidig bruk av disse legemidlene, som utskilles via den samme renale eliminasjonsveien, ikke anbefalt, men hvis slik bruk ikke kan unngås, bør nyrefunksjonen overvåkes ukentlig (se pkt. 4.5).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Nyresikkerhet med tenofovirdisoproksil er bare studert i svært begrenset grad hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/min).

### *Voksne pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min, herunder hemodialysepasienter*

Det finnes begrensede data om tenofovirdisoproksils sikkerhet og effekt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Derfor skal tenofovirdisoproksil bare brukes dersom de mulige fordelene ved behandlingen anses for å veie opp for de mulige risikoene. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) og hos pasienter som trenger hemodialyse, anbefales ikke bruk av tenofovirdisoproksil. Dersom det ikke finnes alternativ behandling, må doseringsintervallet justeres, og nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2).

### *Beneffekter*

Benmisdannelser som osteomalasi, som kan manifestere seg som vedvarende eller forverrede bensmerter og i sjeldne tilfeller bidra til benbrudd, kan være forbundet med tenofovirdisoproksil-indusert proksimal renal tubulopati (se pkt. 4.8).

Tenofovirdisoproksil kan også forårsake redusert benmineralitet (BMD). I en 144-ukers kontrollert klinisk studie av HIV-infiserte pasienter, som sammenlignet tenofovirdisoproksil med stavudin i kombinasjon med lamivudin og efavirenz hos antiretroviral-naive, voksne pasienter, ble det observert små reduksjoner i BMD i hofte og ryggrad hos begge behandlingsgruppene. Reduksjoner i ryggradens BMD og endringer i benbiomarkører fra utgangspunktet var i uke 144 signifikant større i gruppen som ble behandlet med tenofovirdisoproksil. Reduksjoner i BMD i hofte var signifikant større i denne gruppen inntil uke 96. Det fantes imidlertid ingen økt risiko for frakturer eller tegn på klinisk relevante benmisdannelser over et tidsrom på 144 uker i denne studien.

I andre studier (prospektive studier og tverrsnittstudier) ble de mest uttalte reduksjonene i BMD sett hos pasienter som ble behandlet med tenofovirdisoproksil som del av et regime som inneholdt en forsterket proteasehemmer. I lys av benmisdannelsene forbundet med tenofovirdisoproksil og begrensningene i langsiktige data vedrørende hvilken påvirkning tenofovirdisoproksil har på benhelsen og risiko for frakturer, bør alternative behandlingsregimer vurderes for pasienter med osteoporose som har høy risiko for frakturer.

Hvis benmisdannelser mistenkes eller oppdages, bør en egnet undersøkelse gjennomføres.

### Nyre- og beneffekter i den pediatrike populasjonen

Det er usikkerhet forbundet med langtidseffekten på ben og renal toksisitet. I tillegg kan ikke reversibiliteten av renal toksisitet fullstendig bestemmes. Derfor anbefales en tverrfaglig tilnærming slik at balansen mellom fordeler og risikoer av behandlingen kan vurderes i hvert enkelt tilfelle og egnet overvåking under behandlingen (inkludert beslutning om seponering) og behovet for supplering kan avgjøres.

### *Nyreeffekter*

Nyrerelaterte bivirkninger som samsvarer med proksimal renal tubulopati er rapportert hos HIV-1-infiserte pediatrike pasienter i alderen 2 til < 12 år i den kliniske studien GS-US-104-0352 (se pkt. 4.8 og 5.1).

### *Nyreovervåking*

Nyrefunksjon (kreatininclearance og serumfosfat) skal evalueres før behandling, og overvåkes under behandling som hos voksne (se ovenfor).

### *Nyrebehandling*

Hvis serumfosfatnivået er bekreftet å være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos en pediatrik pasient som får tenofovirdisoproksil, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger

av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis nyremisdannelser mistenkes eller oppdages, bør en undersøkelse hos nefrolog gjennomføres for vurdering av avbrudd i behandlingen med tenofovirdisoproksil. Avbryting av behandling med tenofovirdisoproksil bør også vurderes i tilfeller med progressiv nedsettelse av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

#### *Samtidig administrasjon og risiko for renal toksisitet*

De samme anbefalingene gjelder som for voksne (se ovenfor).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Bruk av tenofovirdisoproksil er ikke anbefalt hos pediatrike pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Tenofovirdisoproksil skal ikke innledes hos pediatrike pasienter med nedsatt nyrefunksjon og skal seponeres hos pediatrike pasienter som utvikler nedsatt nyrefunksjon under behandling med tenofovirdisoproksil.

#### *Beneffekter*

Tenofovirdisoproksil kan forårsake reduksjon av BMD. Effektene av endringer av BMD forbundet med tenofovirdisoproksil på benhelse over lang tid og fremtidig risiko for frakturer er usikre (se pkt. 5.1).

Hvis benmisdannelser oppdages eller mistenkes hos pediatrike pasienter, bør en egnet undersøkelse gjennomføres av endokrinolog og/eller nefrolog.

#### Leversykdommer

Data om sikkerhet og effekt er svært begrenset hos levertransplanterte pasienter.

Det finnes begrensede data om tenofovirdisoproksils sikkerhet og effekt hos HBV-infiserte pasienter med dekompensert leversykdom og som har en Child-Pugh-Turcotte (CPT) score > 9. Disse pasientene kan ha en høyere risiko for å få alvorlige hepatiske eller renale bivirkninger. Derfor skal hepatobiliare og renale parametere overvåkes nøye i denne pasientpopulasjonen.

#### *Forverring av hepatitt*

*Oppblussing under behandling:* Spontan forverring av kronisk hepatitt B er relativt vanlig og karakteriseres ved transient økning i serum-ALAT. Etter at en antiviral behandling har startet, kan serum-ALAT øke hos noen pasienter (se pkt. 4.8). Hos pasienter med kompensert leversykdom er disse økningene i serum-ALAT som regel ikke ledsaget av en økning i konsentrasjonen av bilirubin i serum eller av hepatisk dekompensasjon. Pasienter med cirrhose vil kanskje være utsatt for større risiko for hepatisk dekompensasjon etter forverring av hepatitt og skal derfor overvåkes nøye under behandlingen.

*Oppblussing etter seponering av behandlingen:* Det er også rapportert akutt forverring av hepatitt hos pasienter som har seponert behandlingen av hepatitt B. Forverringer etter behandling er vanligvis assosiert med økning av HBV DNA, og de fleste tilfeller synes å være selvbegrensende. Men det er rapportert alvorlige forverringer, herunder også dødsfall. Leverfunksjonen skal overvåkes i gjentatte intervaller med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst 6 måneder etter seponering av behandlingen for hepatitt B. Dersom dette er relevant, kan det være berettiget å gjenoppta behandlingen av hepatitt B. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å seponere behandlingen, ettersom forverring av hepatitt etter seponert behandling kan føre til hepatisk dekompensasjon.

Oppblussing av leverbetennelser er spesielt farlig, og noen ganger dødelig, hos pasienter med dekompensert leversykdom.

*Samtidig infeksjon med hepatitt C eller D:* Det finnes ikke tilgjengelige data om tenofovirs effekt hos pasienter som samtidig er infisert med hepatitt C eller D virus.



*Samtidig infeksjon med HIV-1 og hepatitt B:* På grunn av risikoen for utvikling av HIV-resistens, skal tenofoviridisoprosil bare brukes som del av en egnet antiretroviralt kombinasjonsregime hos pasienter som samtidig er infisert med HIV/HBV. Pasienter som tidligere har hatt leverdysfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt frekvens av leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi (CART) og bør overvåkes i samsvar med standard praksis. Hvis det viser seg at leversykdommen forverrer seg hos slike pasienter, må man vurdere å avbryte eller avslutte behandlingen. Men man må være klar over at en økning i ALAT kan være del av HBV-clearance under en behandling med tenofovir, se *Forverring av hepatitt* ovenfor.

#### Bruk med visse antivirale midler mot hepatitt C

Det er vist at samtidig administrering av tenofoviridisoprosil og ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir øker plasmakonsentrasjonene av tenofovir, særlig hvis de brukes sammen med et HIV-regime som inneholder tenofoviridisoprosil og en farmakokinetisk forsterker (ritonavir eller kobicistat). Sikkerheten med tenofoviridisoprosil sammen med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og en farmakokinetisk forsterker er ikke fastslått. Potensielle risikoer og fordeler forbundet med samtidig administrering av ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir med tenofoviridisoprosil, gitt i forbindelse med en forsterket HIV-proteasehemmer (f.eks. atazanavir eller darunavir) bør vurderes, særlig hos pasienter med økt risiko for renal dysfunksjon. Pasienter som får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir sammen med tenofoviridisoprosil og en forsterket HIV-proteasehemmer, bør overvåkes for bivirkninger relatert til tenofoviridisoprosil.

#### Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipid- og glukosenivåer i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

#### Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente, er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av HIV.

#### Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverrelse av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

### Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert, i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

### Eldre

Tenofovirdisoproksil er ikke studert hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter med tenofovirdisoproksil.

Tenofovir disoproksil Mylan 245 mg filmdrasjerte tabletter inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

På bakgrunn av resultatene fra forsøk *in vitro* og den kjente eliminasjonsveien til tenofovir, er potensialet lite for CYP450-medierte interaksjoner mellom tenofovir og andre legemidler.

### Samtidig bruk er ikke anbefalt

Tenofovirdisoproksil bør ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil eller tenofoviralafenamid.

Tenofovirdisoproksil bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.

### *Didanosine*

Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og tabell 1).

### *Legemidler som elimineres via nyrene*

Ettersom tenofovir primært elimineres i nyrene, kan samtidig administrering av tenofovirdisoproksil og legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller konkurrerer om aktiv tubulær utskilling via transportproteinene hOAT 1, hOAT 3 eller MRP 4 (for eksempel cidofovir), øke konsentrasjonen i serum av tenofovir og/eller legemidlene som administreres samtidig.

Bruk av tenofovirdisoproksil bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av nyretoksiske legemidler. Noen eksempler kan være, men er ikke begrenset til, aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Siden takrolimus kan påvirke nyrefunksjonen, anbefales nøye overvåkning når dette administreres samtidig med tenofovirdisoproksil.

### Andre interaksjoner

Interaksjoner mellom tenofovirdisoproksil og andre legemidler er angitt i tabell 1 nedenfor (økning er indikert med "↑", reduksjon er indikert med "↓", ingen endring er indikert med "↔", to ganger daglig er indikert med "b.i.d.", og én gang daglig er indikert med "q.d.").

**Tabell 1: Interaksjoner mellom tenofovirdisoprosil og andre legemidler**

| <b>Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)</b> | <b>Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>   | <b>Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoprosil</b>   |
|--|--|--|
| <b>ANTIINFEKTIVA</b>                                   |  |  |
| <b>Antiretrovirale midler</b>                          |  |  |
| <b>Proteasehemmere</b>                                 |  |  |
| Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)               | Atazanavir:<br>AUC: ↓ 25%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 28%<br>C <sub>min</sub> : ↓ 26%<br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 37%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 34%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 29%  | Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potensere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).   |
| Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)            | Lopinavir/ritonavir:<br>Ingen signifikant effekt på lopinavir/ritonavir PK-parametere.<br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 32%<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 51% | Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potensere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).   |
| Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)                   | Darunavir:<br>Ingen signifikant effekt på darunavir/ritonavir PK-parametere.<br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 22%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 37%                                   | Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potensere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt.4.4).  |
| <b>NRTIer</b>  |  |  |
| Didanosin  | Samtidig administrering av tenofovirdisoprosil og didanosin fører til en 40-60% økning i systemisk eksponering for didanosin.  | Samtidig administrering av tenofovirdisoprosil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4). Økt systemisk eksponering for didanosin kan øke risikoen for didanosinrelaterte bivirkninger. Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktatacidose, noen ganger dødelig. Samtidig administrasjon av tenofovirdisoprosil og didanosin i en dose på 400 mg daglig har vært assosiert med en betydelig reduksjon i CD4 celleantallet, muligens på grunn av en intracellulær interaksjon som øker fosforylert (dvs. aktiv) didanosin. En lavere dose på 250 mg didanosin administrert samtidig med tenofovirdisoprosil har vært assosiert med rapporter om høy forekomst av virologisk svikt innen flere testede kombinasjoner for behandling av HIV 1 infeksjon. |
| Adefovirdipivoksil                                     | AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔   | Tenofovirdisoprosil bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil (se pkt. 4.4).  |
| Entecavir  | AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔   | Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner når tenofovirdisoprosil ble administrert samtidig med entecavir.   |

| Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)  | Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  | Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil   |
|--|---|--|
| <b>Antivirale midler mot hepatitt C-virus</b>  |   |  |
| Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup> | Ledipasvir:<br>AUC: ↑ 96%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 68%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 118%<br><br>Sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>GS-331007 <sup>2</sup> :<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 42%<br><br>Atazanavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 63%<br><br>Ritonavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 45%<br><br>Emtricitabin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 47%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 47% | <p>Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten med tenofoviridisoprosil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).</p> |

| Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)   | Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  | Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil  |
|---|---|---|
| Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) +<br>Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) +<br>Emtricitabin/<br>Tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup> | Ledipasvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Sofosbuvir:<br>AUC: ↓ 27%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 37%<br><br>GS-331007 <sup>2</sup> :<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Darunavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Ritonavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 48%<br><br>Emtricitabin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 50%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 64%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 59% | <p>Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten med tenofoviridisoprosil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).</p> |

| <b>Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)</b>  | <b>Effekt på legemiddelevelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>   | <b>Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil</b>  |
|---|--|--|
| Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoprosil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | Ledipasvir:<br>AUC: ↓ 34%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 34%<br>C <sub>min</sub> : ↓ 34%<br><br>Sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>GS-331007 <sup>2</sup> :<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Efavirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Emtricitabin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 98%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 79%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 163% | Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4). |

| <b>Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)</b>  | <b>Effekt på legemiddelevelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>  | <b>Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoproksil</b>  |
|---|---|---|
| Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)            | <p>Ledipasvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>AUC: ↑ 40%<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 91%</p>        | Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofoviridisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4). |
| Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoproksil (200 mg/245 mg q.d.) | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>AUC: ↑ 65%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 61%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 115%</p> | Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofoviridisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4). |

| Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)   | Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  | Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil  |
|---|---|---|
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.) | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir:<br/>AUC: ↑ 142 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 55 %<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 55 %<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p> | <p>Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).</p> |



| Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)  | Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  | Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil   |
|--|---|--|
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.) | Sofosbuvir:<br>AUC: ↓28%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 38%<br><br>GS-331007 <sup>2</sup> :<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Velpatasvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↓ 24%<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Darunavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Ritonavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Emtricitabin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 39%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 55%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 52% | <p>Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).</p> |

| Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)  | Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>   | Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil   |
|--|--|--|
| <p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)</p> | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↓ 29 %<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 30 %<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 42 %<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> | <p>Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).</p> |

| <b>Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)</b>  | <b>Effekt på legemiddelevelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>   | <b>Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoproksil</b>   |
|---|--|--|
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoproksil (200 mg/245 mg q.d.) | Sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>GS-331007 <sup>2</sup> :<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Velpatasvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Raltegravir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↓ 21 %<br><br>Emtricitabin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 40 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 46 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 70 %               | Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensielt forårsake bivirkninger forbundet med tenofoviridisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).                   |
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)              | Sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 38 %<br><br>GS-331007 <sup>2</sup> :<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Velpatasvir:<br>AUC: ↓ 53 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 47 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 57 %<br><br>Efavirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Emtricitabin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 81 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 77 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 121 % | Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz er forventet å redusere plasmakonsentrasjonene av velpatasvir. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir med regimer som inneholder efavirenz anbefales ikke. |

| <b>Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)</b>  | <b>Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>  | <b>Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil</b>   |
|---|---|---|
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoprosil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.) | Sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>GS-331007 <sup>2</sup> :<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Velpatasvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Emtricitabin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Rilpivirin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 40%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 44%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 84% | Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensielt forårsake bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4). |

| Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)   | Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  | Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil   |
|---|---|--|
| <p>Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.)<sup>3</sup> + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)</p> | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 30%<br/>C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voksilaprevir:<br/>AUC: ↑ 143%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 72%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunavir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir:<br/>AUC: ↑ 45%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 60%<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>AUC: ↑ 39%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 48%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p> | <p>Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4)</p> |

| Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)  | Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>   | Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil |
|--|--|--|
| Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | Sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↓ 19%<br><br>GS-331007 <sup>2</sup> :<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↓ 23%<br><br>Efavirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Emtricitabin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 25%<br>C <sub>min</sub> : ↔ | Ingen dosejustering er nødvendig.                                      |

<sup>1</sup> Data generert fra samtidig dosering med ledipasvir/sofosbuvir. Tidsintervall mellom administrasjonene (12 timers mellomrom) ga de samme resultatene.

<sup>2</sup> Den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir.

<sup>3</sup> Denne studien ble gjennomført med ytterligere 100 mg voksilaprevir for å oppnå voksilaprevireksponeringene som forventes hos HCV-infiserte pasienter.

#### Studier utført med andre legemidler

Det var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner når tenofoviridisoprosil ble administrert samtidig med emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, sakinavir (ritonavirforsterket), metadon, ribavirin, rifampicin, takrolimus, eller hormonantikonsepsjonsmiddelet norgestim/etinylostradiol.

Tenofoviridisoprosil må tas sammen med mat, ettersom mat øker biotilgjengeligheten til tenofovir (se pkt.5.2).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet assosiert med tenofoviridisoprosil. Studier på dyr indikerer ikke reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Hvis nødvendig kan bruk av tenofoviridisoprosil under graviditet vurderes.

Litteraturen viser at eksponering for tenofoviridisoprosil i tredje trimester av graviditeten reduserer risikoen for HBV overføring fra mor til barn hvis tenofoviridisoprosil gis til mødre i tillegg til hepatitt B immunglobulin og hepatitt B vaksine hos spedbarn.

I tre kontrollerte kliniske studier fikk i alt 327 gravide kvinner med kronisk HBV infeksjon tenofoviridisoprosil (245 mg) én gang daglig fra 28. til 32. uke i svangerskapet inntil 1 til 2 måneder etter fødsel. Kvinnene og spedbarna ble fulgt opp inntil 12 måneder etter fødselen. Det fremkom ingen sikkerhetsrisikoer fra disse dataene.

## Amming

Generelt sett, dersom det nyfødte barnet får tilstrekkelig hepatitt B-forebygging ved fødselen, kan en mor med hepatitt B amme spedbarnet.

Tenofovir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker i svært lave nivåer, og spedbarns eksponering gjennom morsmelk anses å være minimal. Selv om langsiktige data er begrensede, har det ikke blitt rapportert noen bivirkninger hos spedbarn som ammes, og HBV-infiserte mødre som tar tenofovirdisoprosil, kan amme.

Som en generell regel, anbefales det at HIV-infiserte mødre ikke ammer spedbarna sine, for å unngå å overføre HIV til spedbarna.

## Fertilitet

Det er begrensede kliniske data med hensyn til effekt av tenofovirdisoprosil på fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av tenofovirdisoprosil med hensyn på fertilitet.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid informeres om at det er rapportert om svimmelhet under behandling med tenofovirdisoprosil.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

*HIV-1 og hepatitt B:* Hos pasienter som får tenofovirdisoprosil har det vært rapportert sjeldne tilfeller av nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt og mindre vanlige tilfeller av proksimal renal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom) som noen ganger har ført til benmisdannelser (som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd). Overvåking av nyrefunksjonen er anbefalt for pasienter som mottar tenofovirdisoprosil (se pkt. 4.4).

*HIV-1:* Omtrent en tredjedel av pasientene kan forventes å oppleve bivirkninger som en følge av behandling med tenofovirdisoprosil i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Disse reaksjonene er vanligvis milde til moderate gastrointestinale symptomer. Omtrent 1% av voksne pasienter behandlet med tenofovirdisoprosil avsluttet behandlingen på grunn av gastrointestinale symptomer.

*Hepatitt B:* Omtrent en fjerdedel av pasientene kan forventes å oppleve bivirkninger som en følge av behandling med tenofovirdisoprosil, disse reaksjonene er vanligvis milde. I kliniske studier av HBV-infiserte pasienter var kvalme den mest vanlige bivirkningen av tenofovirdisoprosil (5,4%).

Det er rapportert akutt forverring av hepatitt hos pasienter som får behandling, og hos pasienter som har seponert behandlingen av hepatitt B (se pkt. 4.4).

#### Bivirkningstabell

Vurderingen av bivirkninger for tenofovirdisoprosil er basert på sikkerhetsdata fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring. Alle bivirkninger presenteres i tabell 2.

*HIV-1 kliniske studier:* Vurderingen av bivirkninger fra HIV-1 kliniske studiedata er basert på erfaringer fra to studier der 653 tidligere behandlede pasienter fikk behandling med tenofovirdisoprosil (n = 443) eller placebo (n = 210) i kombinasjon med andre antiretrovirale

legemidler i 24 uker og også en dobbelblindet sammenlignende kontrollert studie der 600 behandlingsnaive pasienter fikk behandling med tenofoviridisoprosil 245 mg (n = 299) eller stavudin (n = 301) i kombinasjon med lamivudin og efavirenz i 144 uker.

*Hepatitt B kliniske studier:* Vurderingen av bivirkninger fra HBV kliniske studiedata er hovedsaklig basert på erfaringer fra to dobbelblindede sammenlignende kontrollerte studier der 641 voksne pasienter med kronisk hepatitt B og kompensert leversykdom fikk behandling med tenofoviridisoprosil 245 mg daglig (n = 426) eller adefovirdipivoksil 10 mg daglig (n = 215) i 48 uker. Bivirkningene sett med fortsatt behandling i 384 uker var samsvarende med sikkerhetsprofilen til tenofoviridisoprosil. Etter en innledende nedgang på om lag -4,9 ml/min (ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen) eller -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ved bruk av MDRD [*modification of diet in renal disease*]-formelen) etter de 4 første ukene av behandlingen, var den årlige nedgangen i nyrefunksjon fra baseline, rapportert hos pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil, på -1,41 ml/min per år (ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen) og -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> per år (ved bruk av MDRD-formelen).

*Pasienter med dekompensert leversykdom:* Sikkerhetsprofilen til tenofoviridisoprosil hos pasienter med dekompensert leversykdom ble vurdert i en dobbelblindet aktivt kontrollert studie (GS-US-174-0108) der voksne pasienter ble behandlet med tenofoviridisoprosil (n = 45) eller emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil (n = 45) eller entecavir (n = 22) i 48 uker.

I tenofoviridisoprosil-grenen seponerte 7 % av pasientene behandlingen på grunn av en bivirkning; 9 % av pasientene fikk en bekreftet økning av serumkreatinin  $\geq 0,5$  mg/dl eller bekreftet serumfosfat på  $< 2$  mg/dl til og med uke 48; det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom kombinert gren med tenofovir og entecavir-grenen. Etter 168 uker opplevde 16% (7/45) av tenofoviridisoprosilgruppen, 4% (2/45) av emtricitabin- pluss tenofoviridisoprosilgruppen og 14% (3/22) av entecavirgruppen tolerabilitetssvikt. Tretten prosent (6/45) av tenofoviridisoprosilgruppen, 13% (6/45) av emtricitabin- pluss tenofoviridisoprosilgruppen og 9% (2/22) av entecavirgruppen hadde en bekreftet økning av serumkreatinin  $\geq 0,5$  mg/dl eller bekreftet serumfosfat på  $< 2$  mg/dl.

Ved uke 168 i denne populasjonen av pasienter med dekompensert leversykdom var dødsraten på 13% (6/45) i tenofoviridisoprosilgruppen, 11% (5/45) i emtricitabin- pluss tenofoviridisoprosilgruppen og 14% (3/22) i entecavirgruppen. Raten av hepatocellulære carcinom var 18 % (8/45) i tenofoviridisoprosilgruppen, 7% (3/45) i emtricitabin- pluss tenofoviridisoprosilgruppen og 9% (2/22) i entecavirgruppen.

Forsøkspersoner med høyere CPT-score i utgangspunktet hadde høyere risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger (se pkt 4.4).

*Pasienter med lamivudinresistent kronisk hepatitt B:* Det ble ikke identifisert nye bivirkninger av tenofoviridisoprosil i en randomisert, dobbelblindet studie (GS-US-174-0121) hvor 280 lamivudinresistente pasienter fikk behandling med tenofoviridisoprosil (n = 141) eller emtricitabin/tenofoviridisoprosil (n = 139) i 240 uker.

Bivirkninger med antatt (eller i alle fall mulig) sammenheng med behandling er beskrevet nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ) eller sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ).

**Tabell 2: Tabulert oppsummering av bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil basert på erfaring fra kliniske studier og etter markedsføring**

| Frekvens   | Tenofoviridisoprosil       |
|--|----------------------------|
| <i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i> |                            |
| Svært vanlige:                                       | hypofosfatemi <sup>1</sup> |
| Mindre vanlige:                                      | hypokalemi <sup>1</sup>    |
| Sjeldne:   | laktatacidose              |



|   |   |
|---|---|
| <i>Nevrologiske sykdommer:</i>                                    |   |
| Svært vanlige:  | svimmelhet  |
| Vanlige:  | hodepine  |
| <i>Gastrointestinale sykdommer:</i>                               |   |
| Svært vanlige:  | diaré, oppkast, kvalme  |
| Vanlige:  | abdominal smerter, abdominal distensjon, flatulens  |
| Mindre vanlige:   | pankreatitt   |
| <i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>                           |   |
| Vanlige:  | forhøyede transaminaser   |
| Sjeldne:  | leversteatose, hepatitt   |
| <i>Hud- og underhudssykdommer:</i>                                |   |
| Svært vanlige:  | utslett   |
| Sjeldne:  | angioødem   |
| <i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>                 |   |
| Mindre vanlige:   | rabdomyolyse <sup>1</sup> , muskelsvakhet <sup>1</sup>  |
| Sjeldne:  | osteomalasi (manifestert som bensmerter og som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd) <sup>1,2</sup> , myopati <sup>1</sup>              |
| <i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>                             |   |
| Mindre vanlige:   | økt kreatinin, proksimal renal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom)  |
| Sjeldne:  | akutt nyresvikt, nyresvikt, akutt tubulær nekrose, nefritt (inkludert akutt interstitiell nefritt) <sup>2</sup> , nefrogen diabetes insipidus |
| <i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i> |   |
| Svært vanlige:  | asteni  |
| Vanlige:  | utmattelse (fatigue)  |

<sup>1</sup> Denne bivirkningen kan oppstå som følge av proksimal renal tubulopati. Den anses ikke for å være kausalt forbundet med tenofoviridisoprosil ved fravær av denne tilstanden.

<sup>2</sup> Denne bivirkningen ble identifisert ved overvåking etter markedsføring, men ikke sett i randomiserte kontrollerte kliniske studier eller i det utvidete tilgangsprogrammet for tenofoviridisoprosil. Frekvenskategorien ble estimert fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter eksponert for tenofoviridisoprosil i randomiserte kontrollerte kliniske studier og det utvidete tilgangsprogrammet (n = 7319).

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *HIV-1 og hepatitt B:*

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ettersom tenofoviridisoprosil kan forårsake nyreskader, anbefales overvåking av nyrefunksjonen (se pkt. 4.4 og 4.8 *Oppsummering av sikkerhetsprofilen*). Proksimal renal tubulopati opphører eller bedrer seg vanligvis etter seponering av tenofoviridisoprosil. Men hos noen pasienter opphørte ikke nedgangen i kreatininclearance helt på tross av seponering av tenofoviridisoprosil. Pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon (for eksempel pasienter med baseline risikofaktorer som gjelder nyrene, fremskreden HIV-sykdom, eller pasienter som samtidig får nyretoksiske legemidler) har økt risiko for ufullstendig gjenoppretelse av nyrefunksjonen på tross av seponering av tenofoviridisoprosil (se pkt. 4.4).

##### *Laktacidose*

Det har vært rapportert tilfeller av laktacidose med tenofoviridisoprosil alene eller i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Pasienter med predisponerende faktorer, for eksempel pasienter med dekompenisert leversykdom eller pasienter som samtidig får legemidler som er kjent for å indusere laktacidose, har høyere risiko for å få alvorlig laktacidose under behandling med tenofoviridisoprosil, noen ganger dødelig.

#### *HIV-1:*

### Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

### *Osteonekrose*

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

### *Hepatitt B:*

#### *Forverring av hepatitt under behandling*

I studier med nukleosid-naive pasienter oppstod det under behandling økninger i ALAT på > 10 ganger ULN (øvre grense for normalverdier) og > 2 ganger utgangspunktet hos 2,6% av pasientene som ble behandlet med tenofovirdisoproksil. Økningen av ALAT under behandling oppstod etter en median tid på 8 uker, den ga seg når behandlingen fortsatte, og i et flertall av tilfellene var den assosiert med en reduksjon av virusmengde på  $\geq 2 \log_{10}$  kopier/ml som kom forut for eller samtidig med økningen av ALAT. Periodisk overvåkning av leverfunksjonen anbefales under behandlingen (se pkt. 4.4).

#### *Forverring av hepatitt etter seponering av behandling*

Hos HBV-infiserte pasienter har det forekommet en forverring av hepatitt, klinisk og laboratoriemessig, etter seponering av HBV-behandling (se pkt. 4.4).

### Pediatrik populasjon

#### *HIV-1*

Vurderingen av bivirkninger er basert på to randomisert studier (studier GS-US-104-0321 og GS-US-104-0352) hos 184 HIV-1-infiserte pediatriske pasienter (i alderen fra 2 til <18 år) som fikk behandling med tenofovirdisoproksil (n = 93) eller placebo/aktiv komparator (n = 91) i kombinasjon med andre antiretrovirale midler i 48 uker (se pkt. 5.1). Bivirkningene som ble observert hos pediatriske pasienter som fikk behandling med tenofovirdisoproksil, var samsvarende med de som ble observert i kliniske studier av tenofovirdisoproksil hos voksne (se pkt. 4.8 *Bivirkningstabell* og 5.1).

Reduksjon av BMD er rapportert hos pediatriske pasienter. Hos HIV-1-infisert ungdom ble BMD Z-scorene hos pasienter som fikk tenofovirdisoproksil observert som lavere enn hos pasienter som fikk placebo. Hos HIV-1-infiserte barn ble BMD Z-scorene hos pasienter som byttet til tenofovirdisoproksil observert som lavere enn den som ble observert hos pasienter som forble på et regime med stavudin eller zidovudin (se pkt.4.4 og 5.1).

I studien GS-US-104-0352 seponerte åtte av 89 pediatriske pasienter (9,0 %) som ble eksponert for tenofovirdisoproksil (median eksponering for tenofovirdisoproksil 331 uker) studielegemidlet på grunn av nyrebivirkninger. Fem forsøkspersoner (5,6 %) hadde laboratoriefunn som var klinisk forenlige med proksimal renal tubulopati, hvorav fire seponerte behandling med tenofovirdisoproksil. Syv pasienter hadde estimerte verdier for glomerulær filtrasjonsrate (GFR) på mellom 70 og 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Av disse opplevde tre pasienter en klinisk relevant nedgang i estimert GFR, som ble forbedret etter seponering av tenofovirdisoproksil.

#### *Kronisk hepatitt B*

Vurderingen av bivirkninger er basert på en randomisert studie (studie GS-US-174-0115) hos 106 pasienter i ungdomsalderen (i alderen 12 til <18 år) med kronisk hepatitt B som fikk behandling med tenofovirdisoproksil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uker. Bivirkningene som ble observert hos pasienter i ungdomsalderen som fikk behandling med tenofovirdisoproksil, var samsvarende med

de som ble observert i kliniske studier av tenofoviridisoprosil hos voksne (se pkt. 4.8 *Bivirkningstabell* og 5.1).

Reduksjon av BMD er observert hos HBV-infisert ungdom. BMD Z-scorene hos pasienter som fikk tenofoviridisoprosil ble observert som lavere enn hos pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### Andre spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Tenofoviridisoprosil er ikke studert hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter med tenofoviridisoprosil (se pkt. 4.4).

##### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Etttersom tenofoviridisoprosil kan føre til renal toksisitet, anbefales nøye overvåking av nyrefunksjonen hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon som behandles med Tenofovir disoproxil Mylan (se pkt.4.2, 4.4 og 5.2). Bruk av tenofoviridisoprosil er ikke anbefalt hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

#### Symptomer

Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8 og 5.3), og standard støttebehandling gis som nødvendig.

#### Behandling

Tenofovir kan fjernes ved hemodialyse. Median hemodialyseclearance for tenofovir er 134 ml/min. Det er ikke kjent om tenofovir kan fjernes ved peritoneal dialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk; nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere, ATC-kode: J05AF07

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Tenofoviridisoprosilmaleat er maleatsaltet av prodrugten tenofoviridisoprosil. Tenofoviridisoprosil absorberes og omdannes til den aktive substansen tenofovir, som er en nukleosidmonofosfat (nukleotid) analog. Tenofovir omdannes så til den aktive metabolitten tenofovidifosfat, en bundet kjedeterminator, av konstitutivt uttrykte cellulære enzymer. Tenofovidifosfat har en intracellulær halveringstid på 10 timer i aktiverte, og 50 timer i hvilende mononukleære celler i perifert blod (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs). Tenofovidifosfat hemmer HIV-1 revers transkriptase og HBV-polymerase via direkte konkurranse med det naturlige deoksyribonukleotidsubstratet om bindingssteder og, etter inkorporering i DNA, ved DNA-kjedeterminering. Tenofovidifosfat er en svak hemmer av de cellulære polymerasene  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\gamma$ . Ved konsentrasjoner på opptil 300  $\mu\text{mol/l}$  har tenofovir heller ikke vist noen effekt på syntesen av mitokondrielt DNA eller produksjonen av melkesyre i *in vitro*-testing.

### Data vedrørende HIV

*HIV antiviral aktivitet invitro:* Konsentrasjonen av tenofovir som er nødvendig for 50% hemming ( $EC_{50}$ ) av vill-type laboratoriestammen HIV-1<sub>IIIB</sub> er 1-6  $\mu\text{mol/l}$  i lymfoide cellelinjer og 1,1  $\mu\text{mol/l}$  mot primær HIV-1 undertype B-isolater i PBMCs. Tenofovir er også aktivt mot HIV-1 undertypene A, C, D, E, F, G og O og mot HIV<sub>BaL</sub> i primære monocytter/makrofager. Tenofovir viser også aktivitet *in vitro* mot HIV-2 med en  $EC_{50}$  på 4,9  $\mu\text{mol/l}$  i MT-4-celler.

*Resistens:* Stammer av HIV-1 med lavere følsomhet for tenofovir og en K65R-mutasjon i revers transkriptase har blitt selektert *in vitro* og hos noen pasienter (se Klinisk effekt og sikkerhet). Tenofovirdisoprosil bør unngås hos antiretroviralt behandlede pasienter med stammer med K65R-mutasjoner (se pkt.4.4). I tillegg har en K70E-substitusjon i HIV-1 revers transkriptase blitt selektert av tenofovir og fører til lavt nivå med redusert følsomhet for tenofovir.

Kliniske studier av pasienter med behandlingserfaring har vurdert anti-HIV-aktiviteten til tenfovirdisoprosil 245 mg opp mot stammer av HIV-1 med resistens mot nukleoside hemmere. Resultatene indikerer at pasienter med HIV som uttrykker 3 eller flere tymidin-analog-assosierte mutasjoner (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) som omfattet enten M41L- eller L210W-mutasjoner i revers transkriptase, viste redusert respons for behandling med tenfovirdisoprosil 245 mg.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av tenfovirdisoprosil hos tidligere behandlede og behandlingsnaive HIV-1-infiserte voksne er blitt vist i studier av henholdsvis 48 ukers og 144 ukers varighet.

I studien GS-99-907 ble 550 tidligere behandlede voksne pasienter behandlet med placebo eller tenfovirdisoprosil 245 mg i 24 uker. Gjennomsnittlig utgangspunkt for CD4-tall var 427 celler/ $\text{mm}^3$ , gjennomsnittlig utgangspunkt for plasma HIV-1 RNA var 3,4  $\log_{10}$  kopier/ml (78% av pasientene hadde en virusmengde på <5000 kopier/ml) og gjennomsnittlig varighet av tidligere HIV-behandling var 5,4 år. Genotypisk utgangspunkts-analyse av HIV-isolater fra 253 pasienter viste at 94 % av pasientene hadde HIV-1 resistensmutasjoner assosiert med nukleosid revers transkriptasehemmere, 58 % hadde mutasjoner assosiert med proteasehemmere og 48 % hadde mutasjoner assosiert med ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere.

Ved uke 24 var de tidsjusterte gjennomsnittlige endringene fra utgangspunktet i  $\log_{10}$  plasma HIV-1 RNA-nivåene (DAVG<sub>24</sub>) -0,03  $\log_{10}$  kopier/ml og -0,61  $\log_{10}$  kopier/ml for placebo- og tenfovirdisoprosil 245 mg mottakerne ( $p < 0,0001$ ). En statistisk signifikant forskjell til fordel for tenfovirdisoprosil 245 mg ble sett i den tidsjusterte gjennomsnittlige endringen fra utgangspunktet ved uke 24 (DAVG<sub>24</sub>) for CD4-tallet (+13 celler/ $\text{mm}^3$  for tenfovirdisoprosil 245 mg mot -11 celler/ $\text{mm}^3$  for placebo,  $p$ -verdi = 0,0008). Den antivirale responsen til tenfovirdisoprosil holdt i 48 uker (DAVG<sub>48</sub> var -0,57  $\log_{10}$  kopier/ml og andelen av pasientene med HIV-1 RNA under 400 eller 50 kopier/ml var henholdsvis 41 % og 18 %). Åtte (2 %) pasienter behandlet med tenfovirdisoprosil 245 mg utviklet K65R-mutasjonen i løpet av de første 48 ukene.

Den dobbeltblindete, aktivt kontrollerte fasen av GS-99-903-studien over 144 uker vurderte effekten og sikkerheten til tenfovirdisoprosil 245 mg mot stavudin brukt sammen med lamivudin og efavirenz hos HIV-1-infiserte voksne pasienter som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling. Gjennomsnittlig utgangspunkt for CD4-celleantall var 279 celler/ $\text{mm}^3$ , gjennomsnittlig utgangspunkt for plasma HIV-1 RNA var 4,91  $\log_{10}$  kopier/ml, 19 % av pasientene hadde symptomatisk HIV-1-infeksjon og 18 % hadde AIDS. Pasientene ble stratifisert etter utgangspunkt for HIV-1RNA- og CD4-tall. Førtitre prosent av pasientene hadde i utgangspunktet en virusmengde på > 100 000 kopier/ml og 39 % hadde CD4-celleantall < 200 celler/ml.

Ved intent-to-treat analyse (manglende data og forandringer i antiretroviral terapi betraktes som svikt) var andelen pasienter med HIV-1 RNA under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml i uke 48 av behandlingen henholdsvis 80% og 76% i tenfovirdisoprosil 245 mg)-grenen, sammenlignet med 84% og 80% i stavudin-grenen. I uke 144 var andelen av pasienter med HIV-1 RNA under 400 kopier/ml og

50 kopier/ml henholdsvis 71% og 68% i tenofoviridisoprosil 245 mg-grenen, sammenlignet med 64% og 63% i stavudin-grenen.

Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for HIV-1 RNA- og CD4-tall i uke 48 av behandlingen var tilsvarende i begge behandlingsgrupper (-3,09 og -3,09 log<sub>10</sub> kopier/ml; +169 og 167 celler/mm<sup>3</sup> i henholdsvis tenofoviridisoprosil 245 mg- og stavudin-gruppene). I uke 144 av behandlingen var den gjennomsnittlige endringen fra utgangspunktet tilsvarende i begge behandlingsgrupper (-3,07 og -3,03 log<sub>10</sub> kopier/ml; +263 og +283 celler/mm<sup>3</sup> i henholdsvis tenofoviridisoprosil 245 mg- og stavudin-gruppene). En konsistent behandlingsrespons på tenofoviridisoprosil 245 mg ble sett uavhengig av utgangspunktet for HIV-1 RNA- og CD4-tall.

K65R-mutasjonen oppstod i en noe høyere prosentandel av pasientene i tenofoviridisoprosilgruppen enn den aktive kontrollgruppen (2,7% mot 0,7%). Efavirenz- eller lamivudinresistens kom enten forut for eller samtidig med utviklingen av K65R i alle tilfellene. Åtte pasienter hadde HIV som uttrykte K65R i tenofoviridisoprosil 245 mg-grenen, 7 av disse oppstod i løpet av de første 48 ukene av behandlingen og den siste i uke 96. Det ble ikke observert noen videre K65R-utvikling fram til uke 144. Én pasient i tenofoviridisoprosil-grenen utviklet K70E-substitusjon i viruset. Verken på grunnlag av genotypiske eller fenotypiske analyser var det tegn på andre resistensveier for tenofovir.

#### *Data vedrørende HBV*

*HBV antiviral aktivitet in vitro:* Tenovirs antivirale aktivitet *in vitro* mot HBV ble vurdert i cellelinjen HepG2 2.2.15. EC<sub>50</sub> verdiene for tenofovir lå innenfor et område på 0,14 til 1,5 µmol/l, med CC<sub>50</sub> (50 % cytotoxicitetskonsentrasjon) verdier på > 100 µmol/l.

*Resistens:* Det er ikke identifisert HBV-mutasjoner assosiert med resistens overfor tenofoviridisoprosil (se Klinisk effekt og sikkerhet). I cellebaserte analyser viste HBV-stammer som uttrykker rtV173L-, rtL180M- og rtM204I/V-mutasjoner assosiert med resistens overfor lamivudin og telbivudin, en følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 0,7 til 3,4 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. HBV-stammer som uttrykker rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V og rtM250V-mutasjoner assosiert med resistens overfor entecavir, viste følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 0,6 til 6,9 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. HBV-stammer som uttrykker de adefovirassosierte resistensmutasjonene rtA181V og rtN236T viste følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 2,9 til 10 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. Viruser som inneholdt rtA181T-mutasjonen, forble følsomme for tenofovir med EC<sub>50</sub> verdier som var 1,5 ganger høyere enn for virus av vill type.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Demonstrasjonen av fordelene til tenofoviridisoprosil ved kompensert og dekompensert sykdom er basert på virologisk, biokjemisk og serologisk respons hos voksne med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ kronisk hepatitt B. De behandlede pasientene inkluderte behandlingsnaive, lamivudin-erfarne, adefovirdipivoksil-erfarne pasienter og pasienter med resistensmutasjoner ved utgangspunktet overfor lamivudin og/eller adefovirdipivoksil. Der er også påvist fordel basert på histologisk respons hos kompenserte pasienter.

#### *Erfaringer hos pasienter med kompensert leversykdom i uke 48 (studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103)*

Resultatene over et tidsrom på 48 uker fra to randomiserte, dobbelblindede fase 3 studier som sammenligner tenofoviridisoprosil med adefovirdipivoksil hos voksne pasienter med kompensert leversykdom, presenteres i tabell 3 nedenfor. Studien GS-US-174-0103 ble gjennomført hos 266 (randomiserte og behandlede) pasienter som var HBeAg-positive, mens studien GS-US-174-0102 ble gjennomført hos 375 (randomiserte og behandlede) pasienter som var HBeAg-negative og HBeAb-positive.

I begge disse studiene var tenofoviridisoprosil signifikant bedre enn adefovirdipivoksil med hensyn til det primære endepunktet som var komplett respons (definert som HBV DNA-nivåer på < 400 kopier/ml og Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose). Behandling med tenofoviridisoprosil 245 mg var også assosiert med signifikant

større andeler av pasienter med HBV DNA <400 kopier/ml, sammenlignet med behandling med adefovirdipivoksil 10 mg. Begge behandlingene ga lignende resultater med hensyn til histologisk respons (definert som Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose) i uke 48 (se tabell 3 nedenfor).

I studien GS-US-174-0103 hadde en signifikant større andel av pasientene i tenofoviridisoprosilgruppen enn i adefovirdipivoksil-gruppen normalisert ALAT og oppnådde HBsAg-tap i uke 48 (se tabell 3 nedenfor).

**Tabell 3: Effektparametere hos kompenserte HBeAg-negative og HBeAg-positive pasienter i uke 48**

| Parameter   | Studie 174-0102<br>(HBeAg-negative)    |                                     | Studie 174-0103 (HBeAg-positive)       |                                    |
|---|--|-------------------------------------|--|------------------------------------|
|   | Tenofoviridisoprosil 245 mg<br>n = 250 | Adefovirdipivoksil 10 mg<br>n = 125 | Tenofoviridisoprosil 245 mg<br>n = 176 | Adefovirdipivoksil 10 mg<br>n = 90 |
| <b>Komplett respons (%)<sup>a</sup></b>   | 71*                                    | 49                                  | 67*                                    | 12                                 |
| <b>Histologi</b><br>Histologisk respons (%) <sup>b</sup>  | 72                                     | 69                                  | 74                                     | 68                                 |
| <b>Median HBV DNA-reduksjon fra utgangspunktet<sup>c</sup></b><br>(log <sub>10</sub> kopier/ml) | -4,7*                                  | -4,0                                | -6,4*                                  | -3,7                               |
| <b>HBV DNA (%) &lt; 400 kopier/ml (&lt; 69 IE/ml)</b>   | 93*                                    | 63                                  | 76*                                    | 13                                 |
| <b>ALAT (%) Normalisert ALAT<sup>d</sup></b>  | 76                                     | 77                                  | 68*                                    | 54                                 |
| <b>Serologi (%)</b><br>HBeAg-tap/serokonversjon   | n/a                                    | n/a                                 | 22/21                                  | 18/18                              |
| HBsAg-tap/serokonversjon  | 0/0                                    | 0/0                                 | 3*/1                                   | 0/0                                |

\* p-verdi mot adefovirdipivoksil < 0,05.

<sup>a</sup> Komplett respons definert som HBV DNA-nivåer på < 400 kopier/ml og Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose.

<sup>b</sup> Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose.

<sup>c</sup> Median endring fra utgangspunktet HBV DNA gjenspeiler bare forskjellen mellom utgangspunktet HBV DNA og oppdagelsesgrensen (LOD, *Limit Of Detection*) for analysen.

<sup>d</sup> Pasientgruppen som ble brukt til analysen av normalisering av ALAT, inneholdt bare pasienter med ALAT over ULN i utgangspunktet.

n/a = *not applicable* (ikke relevant).

Tenofoviridisoprosil var assosiert med signifikant større andeler av pasienter med HBV DNA som ikke kunne oppdages (<169 kopier/ml [<29 IE/ml]; grensen for kvantifisering i Roche Cobas Taqman HBV-analyse), sammenlignet med adefovirdipivoksil (studien GS-US-174-0102; 91%, 56% og studien GS-US-174-0103; 69 %, 9 %).

Responser på behandlingen med tenofoviridisoprosil var sammenlignbart hos nukleosid-erfarne (n = 51) og nukleosid-naive (n = 375) pasienter og hos pasienter med normal ALAT (n = 21) og abnormal

ALAT (n = 405) ved utgangspunktet når studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 ble kombinert. Av de 51 nukleosid-erfarne pasientene var 49 tidligere blitt behandlet med lamivudin. 73% av de nukleosid-erfarne og 69% av de nukleosid-naive pasientene oppnådde komplett respons på behandlingen; 90% av de nukleosid-erfarne og 88% av de nukleosid-naive pasientene oppnådde HBV DNA-hemming på < 400 kopier/ml. Alle pasientene med normal ALAT ved utgangspunktet og 88 % av pasientene med abnormal ALAT ved utgangspunktet oppnådde HBV DNA-hemming på <400 kopier/ml.

*Erfaring utover uke 48 i studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103*

I studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103, etter å ha mottatt dobbel-blindet behandling i 48 uker (enten tenofoviridisoprosil 245 mg eller adefovirdipivoksil 10 mg), byttet pasientene, uten behandlingsavbrudd, til åpen behandling med tenofoviridisoprosil. I studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 fortsatte henholdsvis 77 % og 61 % av pasientene i studien til uke 384. Ved uke 96, 144, 192, 240, 288 og 384 ble viral hemming, biokjemiske og serologiske responser vedlikeholdt med fortsatt behandling med tenofoviridisoprosil (se tabell 4 og 5 nedenfor).

**Tabell 4: Effektparametrer hos kompenserte HBeAg-negative pasienter i uke 96, 144, 192, 240, 288 og 384, åpen behandling**

| Parameter <sup>a</sup>                                    | Studie 174-0102 (HBeAg-negative)       |                  |                  |                  |                  |                  |  |                  |                  |                  |                  |                  |
|---|--|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|   | Tenofoviridisoprosil 245 mg<br>N = 250 |                  |                  |                  |                  |                  | Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til<br>tenofoviridisoprosil 245 mg<br>N = 125 |                  |                  |                  |                  |                  |
| Uke   | 96 <sup>b</sup>                        | 144 <sup>c</sup> | 192 <sup>g</sup> | 240 <sup>i</sup> | 288 <sup>l</sup> | 384 <sup>o</sup> | 96 <sup>c</sup>  | 144 <sup>f</sup> | 192 <sup>h</sup> | 240 <sup>j</sup> | 288 <sup>m</sup> | 384 <sup>p</sup> |
| <b>HBV DNA (%)</b><br><<br>400 kopier/ml<br>( < 69 IE/ml) | 90                                     | 87               | 84               | 83               | 80               | 74               | 89   | 88               | 87               | 84               | 84               | 76               |
| <b>ALAT (%)</b><br>Normalisert<br>ALAT <sup>d</sup>       | 72                                     | 73               | 67               | 70               | 68               | 64               | 68   | 70               | 77               | 76               | 74               | 69               |
| <b>Serologi (%)</b><br>HBeAg-<br>tap/sero-<br>konversjon  | n/a                                    | n/a              | n/a              | n/a              | n/a              | n/a              | n/a  | n/a              | n/a              | n/a              | n/a              | n/a              |
| HBsAg-<br>tap/sero-<br>konversjon                         | 0/0                                    | 0/0              | 0/0              | 0/0              | 0/0              | 1/1 <sup>n</sup> | 0/0  | 0/0              | 0/0              | 0/0 <sup>k</sup> | 1/1 <sup>n</sup> | 1/1 <sup>n</sup> |

<sup>a</sup> Basert på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Pasienter som avbrøt studiet når som helst før uke 384 grunnet et protokolldefinert endepunkt, samt de som fullførte uke 384 er inkludert i nevneren.

<sup>b</sup> 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 48 uker åpen behandling.

<sup>c</sup> 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 48 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

<sup>d</sup> Pasientgruppen som ble brukt til analysen av normalisering av ALAT, inneholdt bare pasienter med ALAT over ULN ved baseline.

<sup>e</sup> 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 96 uker åpen behandling.

<sup>f</sup> 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

<sup>g</sup> 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 144 uker åpen behandling.

<sup>h</sup> 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 144 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

<sup>i</sup> 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 192 uker åpen behandling.

<sup>j</sup> 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

<sup>k</sup> En pasient i denne gruppen ble HBsAg-negativ for første gang ved besøket i uke 240 og var fortsatt i studien når innsamling av data ble avsluttet. Pasientens HBsAg tap ble imidlertid endelig bekreftet ved påfølgende besøk.

<sup>l</sup> 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 240 uker åpen behandling.

<sup>m</sup> 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 240 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

<sup>n</sup> Tallene som fremlegges, er kumulative prosenter basert på en Kaplan Meier-analyse, eksklusive data som ble samlet inn etter tilføyelse av emtricitabin til åpen behandling med tenofoviridisoprosil (KM-tenofoviridisoprosil).

<sup>o</sup> 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 336 uker åpen behandling.

<sup>p</sup> 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 336 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.  
n/a = *not applicable* (ikke relevant).

**Tabell 5: Effektparametrer hos kompenserte HBeAg-positive pasienter i uke 96, 144, 192, 240, 288 og 384, åpen behandling**

| Parameter <sup>a</sup>                         | Studie 174-0103 (HBeAg-positive)        |                      |                       |                       |                       |                        |  |                      |                      |                        |                        |                        |
|--|---|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|--|----------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|  | Tenofoviridisoproskil 245 mg<br>n = 176 |                      |                       |                       |                       |                        | Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til<br>tenofoviridisoproskil 245 mg<br>n = 90 |                      |                      |                        |                        |                        |
| Uke  | 96 <sup>b</sup>                         | 144 <sup>c</sup>     | 192 <sup>h</sup>      | 240 <sup>i</sup>      | 288 <sup>m</sup>      | 384 <sup>o</sup>       | 96 <sup>e</sup>  | 144 <sup>f</sup>     | 192 <sup>i</sup>     | 240 <sup>k</sup>       | 288 <sup>n</sup>       | 384 <sup>p</sup>       |
| HBV DNA (%)<br>< 400 kopier/ml<br>(< 69 IE/ml) | 76                                      | 72                   | 68                    | 64                    | 61                    | 56                     | 74   | 71                   | 72                   | 66                     | 65                     | 61                     |
| ALAT (%)<br>Normalisert<br>ALAT <sup>d</sup>   | 60                                      | 55                   | 56                    | 46                    | 47                    | 47                     | 65   | 61                   | 59                   | 56                     | 57                     | 56                     |
| Serologi (%)                                   |   |                      |                       |                       |                       |                        |  |                      |                      |                        |                        |                        |
| HBeAg-<br>tap/sero-<br>konversjon              | 26/<br>23                               | 29/<br>23            | 34/<br>25             | 38/<br>30             | 37/<br>25             | 30/<br>20              | 24/<br>20  | 33/<br>26            | 36/<br>30            | 38/<br>31              | 40/<br>31              | 35/<br>24              |
| HBsAg-<br>tap/sero-<br>konversjon              | 5/<br>4                                 | 8/<br>6 <sup>g</sup> | 11/<br>8 <sup>g</sup> | 11/<br>8 <sup>l</sup> | 12/<br>8 <sup>l</sup> | 15/<br>12 <sup>l</sup> | 6/<br>5  | 8/<br>7 <sup>g</sup> | 8/<br>7 <sup>g</sup> | 10/<br>10 <sup>l</sup> | 11/<br>10 <sup>l</sup> | 13/<br>11 <sup>l</sup> |

<sup>a</sup> Basert på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Pasienter som avbrøt studiet når som helst før uke 384 grunnet et protokolldefinert endepunkt, samt de som fullførte uke 384 er inkludert i nevneren.

<sup>b</sup> 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av 48 uker åpen behandling.

<sup>c</sup> 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 48 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

<sup>d</sup> Pasientgruppen som ble brukt til analysen av normalisering av ALAT, inneholdt bare pasienter med ALAT over ULN ved baseline.

<sup>e</sup> 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av 96 uker åpen behandling.

<sup>f</sup> 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

<sup>g</sup> Tallene som fremlegges, er kumulative prosentener basert på en Kaplan Meier-analyse, inklusive data som ble samlet inn etter tilføyelse av emtricitabin til åpen behandling med tenofoviridisoproskil (KM-ITT).

<sup>h</sup> 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av 144 uker åpen behandling.

<sup>i</sup> 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 144 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

<sup>j</sup> 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av 192 uker åpen behandling.

<sup>k</sup> 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

<sup>l</sup> Tallene som fremlegges, er kumulative prosentener basert på en Kaplan Meier-analyse, eksklusive data som ble samlet inn etter tilføyelse av emtricitabin til åpen behandling med tenofoviridisoproskil (KM-tenofoviridisoproskil).

<sup>m</sup> 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av 240 uker åpen behandling.

<sup>n</sup> 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 240 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

<sup>o</sup> 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av 336 uker åpen behandling.

<sup>p</sup> 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 336 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

Kombinerte data fra leverbiopsi i utgangspunktet og i uke 240 var tilgjengelig for 331/489 pasienter som forble i studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 i uke 240 (se tabell 6 nedenfor). 95% (225/237) av pasientene uten cirrhose i utgangspunktet og 99 % (93/94) av pasientene med cirrhose i utgangspunktet hadde enten ingen forandring eller en forbedring av fibrose (Ishak fibrose-score). Av de 94 pasientene med cirrhose i utgangspunktet (Ishak fibrose-score: 5– 6), opplevde 26 % (24) ingen forandring i Ishak fibrose-score og 72 % (68) opplevde regresjon av cirrhose i uke 240 med en reduksjon i Ishak fibrose-score på minst 2 poeng.



**Tabell 6: Histologisk respons (%) hos kompenserte HBeAg-negative og HBeAg-positive pasienter i uke 240, sammenlignet med utgangspunktet**

|  | Studie 174-0102<br>(HBeAg-negative)                 |  | Studie 174-0103<br>(HBeAg-positive)                 |   |
|--|---|--|---|---|
|  | Tenofoviridisoprosil 245 mg<br>n = 250 <sup>c</sup> | Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg<br>N = 125 <sup>d</sup> | Tenofoviridisoprosil 245 mg<br>N = 176 <sup>c</sup> | Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg<br>N = 90 <sup>d</sup> |
| Histologisk respons <sup>a,b</sup> (%) | 88<br>[130/148]                                     | 85<br>[63/74]  | 90<br>[63/70]                                       | 92<br>[36/39]   |

<sup>a</sup> Pasientgruppen som ble brukt til analysen av histologi, inneholdt bare pasienter med tilgjengelig leverbiopsi (manglende = ekskludert) i uke 240. Respons etter at tillegg av emtricitabin er ekskludert (totalt 17 pasienter på tvers av begge studiene).

<sup>b</sup> Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring i Knodell-fibrose-score.

<sup>c</sup> 48 uker dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av opptil 192 uker åpen behandling.

<sup>d</sup> 48 uker dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av opptil 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

#### *Erfaringer hos pasienter med samtidig infeksjon med HIV og tidligere erfaring med lamivudin*

I en randomisert, 48-ukers dobbeltblindet, kontrollert studie av tenofoviridisoprosil 245 mg hos voksne pasienter som samtidig var infisert med HIV-1 og kronisk hepatitt B, uten tidligere erfaring med lamivudin (studie ACTG 5127), var gjennomsnittlige HBV DNA-nivåer i serum ved utgangspunktet hos pasienter som var randomisert til tenofovirgrenen, 9,45 log<sub>10</sub> kopier/ml (n = 27). Behandling med tenofoviridisoprosil 245 mg var assosiert med en gjennomsnittlig endring av HBV DNA i serum fra utgangspunktet, hos pasienter som det fantes 48 ukers data for, på -5,74 log<sub>10</sub> kopier/ml (n = 18). I tillegg hadde 61 % av pasientene normal ALAT i uke 48.

#### *Erfaringer hos pasienter med vedvarende viral replikasjon (studien GS-US-174-0106)*

Effekten og sikkerheten til tenofoviridisoprosil 245 mg eller tenofoviridisoprosil 245 mg pluss 200 mg emtricitabin har blitt evaluert i en randomisert, dobbeltblindet studie (studien GS-US-174-0106), hos HBeAg-positive og HBeAg-negative voksne pasienter med vedvarende viremi (HBV DNA ≥ 1000 kopier/ml) mens de mottok adefovirdipivoksil 10 mg i mer enn 24 uker. I utgangspunktet hadde 57 % av pasientene som ble randomisert til behandlingsgruppen med tenofoviridisoprosil mot 60 % av pasientene randomisert til behandlingsgruppen med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil tidligere blitt behandlet med lamivudin. Samlet resulterte i uke 24 behandlingen med tenofoviridisoprosil, i 66 % (35/53) pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml (< 69IE/ml) mot 69 % (36/52) av pasientene behandlet med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil (p = 0,672). I tillegg hadde 55 % (29/53) av pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil HBV DNA som ikke kunne oppdages (< 169 kopier/ml [< 29 IE/ml]; grensen for kvantifisering i Roche Cobas TaqMan HBV-analyse) mot 60 % (31/52) av pasienter behandlet med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil (p = 0,504). Sammenligninger mellom behandlingsgruppene utover uke 24 er vanskelige å tolke ettersom forskerne hadde muligheten til å intensivere åpen behandling med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil. Langtidsstudier for å evaluere fordeler/risikoer ved samtidig behandling med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil i HBV-monoinferte pasienter er pågående.

#### *Erfaringer hos pasienter med dekompensert leversykdom ved uke 48 (studien GS-US-174-0108)*

Studie GS-US-174-0108 er en randomisert, dobbeltblindet, aktiv kontrollert studie som evaluerer sikkerheten og effekten til tenofoviridisoprosil (n = 45), emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil (n = 45) og entecavir (n = 22) hos pasienter med dekompensert leversykdom. I grenen som fikk behandling med tenofoviridisoprosil, hadde pasientene en gjennomsnittlig CPT-score på 7,2, gjennomsnittlig HBV DNA på 5,8 log<sub>10</sub> kopier/ml og gjennomsnittlig ALAT i serum på 61 E/l ved utgangspunktet. 42 % (19/45) av pasientene hadde minst 6 måneder tidligere erfaring med lamivudin, 20 % (9/45) av pasientene hadde tidligere erfaring med adefovirdipivoksil, og 9 av 45 pasienter (20 %) hadde resistensmutasjoner overfor lamivudin og/eller adefovirdipivoksil ved utgangspunktet. De ko-primære sikkerhetsendepunktene var seponering på grunn av en bivirkning og bekreftet økning av serumkreatinin ≥ 0,5 mg/dl eller bekreftet serumfosfat på < 2 mg/dl.

Hos pasienter med CPT-scores  $\leq 9$ , oppnådde 74 % (29/39) av gruppen som ble behandlet med tenofovirdisoproksil, og 94 % (33/35) av gruppen som ble behandlet med emtricitabin pluss tenofovirdisoproksil, HBV DNA < 400 kopier/ml etter 48 ukers behandling.

Generelt er dataene fra denne studien for begrensete til å kunne trekke noen definitive konklusjoner om sammenligningen av emtricitabin pluss tenofovirdisoproksil *versus* tenofovirdisoproksil (se tabell 7 nedenfor).

**Tabell 7: Parametere for sikkerhet og effekt hos dekompenerte pasienter ved uke 48**

| Parameter   | Studie 174-0108                            |  |  |
|---|--|--|--|
|   | Tenofovirdisoproksil<br>245 mg<br>(n = 45) | Emtricitabine<br>200 mg/<br>tenofovirdisoproksil<br>245 mg<br>(n = 45) | Entecavir<br>(0,5 mg eller 1 mg)<br>N = 22 |
| <b>Sviktende tolerabilitet (permanent seponering av studielegemiddel på grunn av en bivirkning som oppsto under behandling)</b><br>n (%) <sup>a</sup>     | 3 (7 %)                                    | 2 (4 %)  | 2 (9 %)                                    |
| <b>Bekreftet økning av serumkreatinin <math>\geq 0,5</math> mg/dl fra utgangspunktet eller bekreftet serumfosfat på &lt;2 mg/dl</b><br>n (%) <sup>b</sup> | 4 (9 %)                                    | 3 (7 %)  | 1 (5 %)                                    |
| <b>HBV DNA n (%) &lt; 400 kopier/ml</b><br>n (%)  | 31/44 (70 %)                               | 36/41 (88 %)   | 16/22 (73 %)                               |
| <b>ALAT n (%)</b><br>Normal ALAT  | 25/44 (57 %)                               | 31/41 (76 %)   | 12/22 (55 %)                               |
| <b><math>\geq 2</math> poengs senkning av CPT fra utgangspunktet</b><br>n (%)   | 7/27 (26 %)                                | 12/25 (48 %)   | 5/12 (42 %)                                |
| <b>Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for CPT-score</b>   | -0,8                                       | -0,9   | -1,3                                       |
| <b>Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for MELD-score</b>  | -1,8                                       | -2,3   | -2,6                                       |

<sup>a</sup> p-verdi som sammenligner kombinert gren som inneholder tenofovir med entecavir-grenen = 0,622,

<sup>b</sup> p-verdi som sammenligner kombinert gren som inneholder tenofovir med entecavir-grenen = 1,000.

#### *Erfaring utover uke 48 i studien GS-US-174-0108*

Ved å bruke en analyse der ikke-fullfører/bytte = mislykket analyse, oppnådde 50 % (21/42) av pasientene som mottok tenofoviridisoprosil, 76 % (28/37) av pasientene som mottok emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil og 52 % (11/21) av pasientene som mottok entecavir HBV DNA < 400 kopier/ml ved uke 168.

#### *Erfaringer hos pasienter med lamivudinresistent HBV ved uke 240 (studien GS-US-174-0121)*

Effekten og sikkerheten til 245 mg tenofoviridisoprosil har blitt evaluert i en randomisert, dobbeltblindet studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter (n = 280) med kompensert leversykdom, viremi (HBV DNA  $\geq$  1000 IE/ml) og genotypisk påvist lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rtL180M). Bare fem pasienter hadde adefovirassosierte resistensmutasjoner i utgangspunktet. Etthundreogførtien og 139 voksne pasienter ble randomisert til en behandlingsgren med hhv. tenofoviridisoprosil og emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil. Demografiske forhold var i utgangspunktet tilsvarende for de to behandlingsgrenene: I utgangspunktet var 52,5 % av pasientene HBeAg-negative, 47,5 % var HBeAg-positive, gjennomsnittlig HBV DNA-nivå var 6,5 log<sub>10</sub> kopier/ml, og gjennomsnittlig ALAT var 79 E/l.

Etter 240 ukers behandling hadde 117 av 141 pasienter (83 %) som var randomisert til tenofoviridisoprosil, HBV DNA < 400 kopier/ml, og 51 av 79 pasienter (65 %) hadde normalisering av ALAT. Etter 240 ukers behandling med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil hadde 115 av 139 pasienter (83 %) HBV DNA < 400 kopier/ml, og 59 av 83 pasienter (71 %) hadde normalisering av ALAT. Blant de HBeAg-positive pasientene som ble randomisert til tenofoviridisoprosil, fikk 16 av 65 pasienter (25 %) HBeAg-tap, og 8 av 65 pasienter (12 %) fikk anti-HBe-serokonversjon til og med uke 240. Hos de HBeAg-positive pasientene som ble randomisert til emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil, fikk 13 av 68 pasienter (19 %) HBeAg-tap, og 7 av 68 pasienter (10 %) fikk anti-HBe-serokonversjon til og med uke 240. To av pasientene som ble randomisert til tenofoviridisoprosil, fikk HbsAg-tap ved uke 240, men ingen serokonversjon til anti-HBs. Fem pasienter som ble randomisert til emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil, fikk HbsAg-tap, og 2 av disse 5 pasientene opplevde serokonversjon til anti-HBs.

#### *Klinisk resistens*

Med hensyn til genotypiske endringer i HBV-polymerase fra utgangspunktet ble 426 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 250) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 176) pasienter innledningsvis randomisert til dobbeltblindet behandling med tenofoviridisoprosil, og deretter byttet til åpen behandling med tenofoviridisoprosil, evaluert. Genotypiske evalueringer utført hos alle pasienter med HBV DNA > 400 kopier/ml i uke 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) og 384 (n = 2) av monoterapi med tenofoviridisoprosil, viste at det ikke er utviklet noen mutasjoner assosiert med resistens overfor tenofoviridisoprosil.

Med hensyn til genotypiske endringer i HBV-polymerase fra utgangspunktet ble 215 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 125) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 90) pasienter innledningsvis randomisert til dobbeltblindet behandling med adefovirdipivoksil, og deretter byttet til åpen behandling med tenofoviridisoprosil, evaluert. Genotypiske evalueringer utført hos alle pasienter med HBV DNA > 400 kopier/ml i uke 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) og 384 (n = 2) av monoterapi med tenofoviridisoprosil, viste at det ikke er utviklet noen mutasjoner assosiert med resistens overfor tenofoviridisoprosil.

I studie GS-US-174-0108 fikk 45 pasienter (herunder 9 pasienter med resistensmutasjoner overfor lamivudin og/eller adefovirdipivoksil i utgangspunktet) tenofoviridisoprosil i inntil 168 uker. Genotypiske data fra parede HBV isolater fra utgangspunktet og under behandling var tilgjengelige for 6/8 pasienter med HBV DNA >400 kopier/ml ved uke 48. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil i disse isolatene. Det ble utført en genotypisk analyse for 5 pasienter i tenofoviridisoprosilgrenen etter uke 48. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med tenofoviridisoprosilresistens hos noen pasienter.

I studien GS-US-174-0121 fikk 141 pasienter med lamivudinresistenssubstitusjoner i utgangspunktet tenofoviridisoprosil i inntil 240 uker. Kumulativt var det 4 pasienter som opplevde en viremisk episode (HBV DNA > 400 kopier/ml) ved sitt siste tidspunkt på tenofoviridisoprosil. Blant dem var sekvensdata fra parede HBV isolater fra utgangspunktet og under behandling tilgjengelige for 2 av 4 pasienter. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil i disse isolatene.

I en pediatrik studie (GS-US-174-0115) fikk 52 pasienter (herunder 6 pasienter med resistensmutasjoner overfor lamivudin ved baseline) i utgangspunktet tenofoviridisoprosil i inntil 72 uker og deretter byttet 51/52 pasienter til åpen behandling med tenofoviridisoprosil (tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppe). Genotypiske evalueringer ble utført på alle pasienter i denne gruppen med HBV DNA > 400 kopier/ml i uke 48 (n = 6), uke 72 (n = 5), uke 96 (n = 4), uke 144 (n = 2) og uke 192 (n = 3). Femtifire pasienter (herunder 2 pasienter med resistensmutasjoner overfor lamivudin i utgangspunktet) fikk i utgangspunktet blindet placebo i 72 uker, og 52/54 pasienter fikk deretter tenofoviridisoprosil (PLB-tenofoviridisoprosil-gruppe). Genotypiske evalueringer ble utført på alle pasienter i denne gruppen med HBV DNA > 400 kopier/ml i uke 96 (n = 17), uke 144 (n = 7) og uke 192 (n = 8). Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil i disse isolatene.

#### Pediatrik populasjon

*HIV-1:* I studien GS-US-104-0321, ble 87 HIV-1-infiserte tidligere behandlede pasienter i alderen fra 12 til < 18 år behandlet med tenofoviridisoprosil (n = 45) eller placebo (n = 42) i kombinasjon med et optimalisert basisregime (OBR) i 48 uker. På grunn av begrensninger i studien, ble det ikke demonstrert en fordel av tenofoviridisoprosil over placebo basert på plasma HIV-1 RNA-nivåene ved uke 24. En fordel er imidlertid forventet for ungdomspopulasjonen basert på en ekstrapolering av data fra voksne og komparative farmakokinetiske data (se. pkt. 5.2).

Hos pasienter som mottok behandling med tenofoviridisoprosil eller placebo, var gjennomsnittlig BMD Z-score for ryggraden i korsryggen -1,004 og -0,809, og gjennomsnittlig BMD Z-score for hele kroppen var hhv. -0,866 og -0,584 i utgangspunktet. Gjennomsnittlige endringer ved uke 48 (slutten av dobbelblindet fase) var -0,215 og -0,165 i BMD Z-score for ryggraden i korsryggen, og -0,254 og -0,179 i BMD Z-score for hele kroppen for gruppen som fikk hhv. tenofoviridisoprosil og placebo. Gjennomsnittlig forekomst av BMD-økning var mindre i gruppen som fikk tenofoviridisoprosil, sammenlignet med placebogruppen. Ved uke 48 hadde seks ungdommer i gruppen som fikk tenofoviridisoprosil og en ungdom i placebogruppen signifikant BMD-tap i ryggraden i korsryggen (definert som > 4 % tap). Blant 28 pasienter som fikk behandling med tenofoviridisoprosil i 96 uker, avtok BMD Z-scorene med -0,341 for ryggraden i korsryggen og -0,458 for hele kroppen.

I studie GS-US-104-0352 ble 97 tidligere behandlede pasienter i alderen 2 til < 12 år med stabil, virologisk suppresjon i regimer med stavudin eller zidovudin, randomiserte til enten å erstatte stavudin eller zidovudin med tenofoviridisoprosil (n = 48) eller å fortsette det opprinnelige regimet (n = 49) i 48 uker. Ved 48 uker, hadde 83 % av pasientene i gruppen som fikk behandling med tenofoviridisoprosil og 92 % av pasientene som fikk behandling med stavudin eller zidovudin, < 400 kopier/ml HIV-1 RNA-konsentrasjoner. Forskjellen i andelen pasienter som opprettholdt < 400 kopier/ml ved 48 uker var hovedsakelig påvirket av det høye antallet seponeringer i gruppen som fikk behandling med tenofoviridisoprosil. Når manglende data ble utelatt hadde 91 % av pasientene i gruppen som fikk behandling med tenofoviridisoprosil og 94 % av pasientene i gruppen som fikk behandling med stavudin eller zidovudin < 400 kopier/ml HIV-1 RNA-konsentrasjoner i uke 48.

Reduksjon av BMD er rapportert hos pediatrike pasienter. Hos pasienter som fikk behandling med tenofoviridisoprosil, eller stavudin eller zidovudin, var gjennomsnittlig BMD Z-score for ryggraden i korsryggen -1,034 og -0,498, og gjennomsnittlig BMD Z-score for hele kroppen var henholdsvis -0,471 og -0,386 i utgangspunktet. Gjennomsnittlige endringer ved uke 48 (slutten av randomisert fase) var 0,032 og 0,087 BMD Z-score for ryggraden i korsryggen, og -0,184 og -0,027 BMD Z-score for hele kroppen for gruppene som fikk henholdsvis tenofoviridisoprosil og stavudin eller zidovudin. Gjennomsnittlig forekomst av beinøkning i ryggraden i korsryggen ved 48 uker var lik i gruppene som fikk tenofoviridisoprosil og stavudin eller zidovudin. Total økning for hele kroppen var mindre i

gruppen som fikk tenofovirdisoprosil sammenlignet med gruppen som fikk stavudin eller zidovudin. En forsøksperson som ble behandlet med tenofovirdisoprosil og ingen forsøkspersoner som ble behandlet med stavudin eller zidovudin opplevde signifikant (> 4 %) BMD-tap i ryggraden i korsryggen ved 48 uker. Blant 64 forsøkspersoner som fikk behandling med tenofovirdisoprosil i 96 uker, avtok BMD Z-scorene med -0,012 for ryggraden i korsryggen og -0,338 for hele kroppen. BMD Z-score ble ikke justert i henhold til høyde og vekt.

I studie GS-US-104-0352 avbrøt åtte av 89 pediatriske pasienter (9,0 %) eksponert for tenofovirdisoprosil studielegemidlet på grunn av nyrebivirkninger. Fem forsøkspersoner (5,6 %) hadde laboratoriefunn som var klinisk forenlige med proksimal renal tubulopati, hvorav fire seponerte behandling med tenofovirdisoprosil (median tenofovirdisoprosileksponering 331 uker).

*Kronisk hepatitt B:* I studie GS-US-174-0115, ble 106 HBeAg-negative og HBeAg-positive pasienter i alderen 12 til < 18 år, med kronisk HBV-infeksjon [HBV DNA  $\geq 10^5$  kopier/ml, forhøyede ALAT-nivåer i serum ( $\geq 2 \times$  ULN) eller en historikk med forhøyede ALAT-nivåer i serum i løpet av siste 24 måneder] behandlet med tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uker. Pasientene måtte ha vært naive overfor tenofovirdisoprosil, men kunne ha fått interferonbaserte regimer (> 6 måneder før screening) eller annen peroral anti-HVB nukleosid/nukleotid behandling som ikke inneholdt tenofovirdisoprosil (>16 uker før screening). Ved uke 72 hadde totalt 88 % (46/52) av pasientene i behandlingsgruppen med tenofovirdisoprosil og 0% (0/54) av pasientene i placebogruppen HBV DNA <400 kopier/ml. Syttifire prosent (26/35) av pasientene i gruppen med tenofovirdisoprosil hadde normalisert ALAT ved uke 72 sammenlignet med 31 % (13/42) i placebogruppen. Responsen på behandlingen med tenofovirdisoprosil var sammenlignbar hos nukleos(t)id-naive (n = 20) og nukleos(t)id-erfarne (n = 32) pasienter, inkludert lamivudinresistente pasienter (n = 6). Nittifem prosent av nukleos(t)id-naive pasienter, 84% av nukleos(t)id-erfarne pasienter og 83% av lamivudinresistente pasienter oppnådde HBV DNA <400 kopier/ml ved uke 72. Trettien prosent av de 32 nukleos(t)id-erfarne pasientene hadde tidligere lamivudinerfaring. Ved uke 72 hadde 96% (27/28) av immunaktive pasienter (HBV DNA  $\geq 10^5$  kopier/ml, serum ALAT > 1,5 x ULN) i behandlingsgruppen med tenofovirdisoprosil og 0 % (0/32) av pasientene i placebogruppen HBV DNA < 400 kopier/ml. Syttifem prosent (21/28) av immunaktive pasienter i gruppen med tenofovirdisoprosil hadde normal ALAT ved uke 72 sammenlignet med 34 % (11/32) i placebogruppen.

Etter 72 ukers blindet, randomisert behandling kunne hver pasient bytte til behandling med åpent tenofovirdisoprosil opptil uke 192. Etter uke 72 ble virologisk suppresjon opprettholdt for de som fikk dobbeltblindet tenofovirdisoprosil etterfulgt av åpent tenofovirdisoprosil (tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil-gruppen): 86,5 % (45/52) av pasientene i tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil-gruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml ved uke 192. Blant pasientene som fikk placebo under den dobbeltblindede perioden, økte andelen pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml kraftig når de startet behandlingen med åpent tenofovirdisoprosil (PLB-tenofovirdisoprosil-gruppen): 74,1 % (40/54) av pasientene i PLB-tenofovirdisoprosil-gruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml ved uke 192. Andelen pasienter med ALT-normalisering ved uke 192 i tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil-gruppen var 75,8 % (25/33) blant de som var HBeAg-positive ved baseline, og 100,0 % (2 av 2 pasienter) blant de som var HBeAG-negative ved baseline. Lignende prosentandeler av pasienter i tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil- og PLB-tenofovirdisoprosil-gruppen (henholdsvis 37,5 % og 41,7 %) opplevde serokonversjon til anti-HBe til og med uke 192.

Data vedrørende benmineraltetthet (BMD) fra studie GS-US-174-0115 er oppsummert i tabell 8:

**Tabell 8: Evaluering av benmineraltetthet ved baseline, uke 72 og 192**

|  | Baseline                                  |                          | Uke 72                                    |                          | Uke 192                                   |                          |
|--|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|
|  | Tenofovir-disoprosil-tenofovir-disoprosil | PLB-tenofovir-disoprosil | Tenofovir-disoprosil-tenofovir-disoprosil | PLB-tenofovir-disoprosil | Tenofovir-disoprosil-tenofovir-disoprosil | PLB-tenofovir-disoprosil |
|  |   |                          |   |                          |   |                          |

|  | Baseline                                    |                           | Uke 72                                      |                           | Uke 192                                     |                           |
|--|---|---------------------------|---|---------------------------|---|---------------------------|
|  | Tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil | PLB-tenofovir-disoproksil | Tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil | PLB-tenofovir-disoproksil | Tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil | PLB-tenofovir-disoproksil |
| Ryggrad i korsryggen gj.sn. (SD) BMD Z-score <sup>a</sup>                      | -0,42<br>(0,762)                            | -0,26<br>(0,806)          | -0,49<br>(0,852)                            | -0,23<br>(0,893)          | -0,37<br>(0,946)                            | -0,44<br>(0,920)          |
| Ryggrad i korsryggen gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score <sup>a</sup> | NA  | NA                        | -0,06<br>(0,320)                            | 0,10<br>(0,378)           | 0,02<br>(0,548)                             | -0,10<br>(0,543)          |
| Helkroppss gj.sn. (SD) BMD Z-score <sup>a</sup>                                | -0,19<br>(1,110)                            | -0,23<br>(0,859)          | -0,36<br>(1,077)                            | -0,12<br>(0,916)          | -0,38<br>(0,934)                            | -0,42<br>(0,942)          |
| Helkroppss gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score <sup>a</sup>           | NA  | NA                        | -0,16<br>(0,355)                            | 0,09<br>(0,349)           | -0,16<br>(0,521)                            | -0,19<br>(0,504)          |
| Ryggrad i korsryggen BMD minst 6 % reduksjon <sup>b</sup>                      | NA  | NA                        | 1,9 %<br>(1 pasient)                        | 0 %                       | 3,8 %<br>(2 pasienter)                      | 3,7 %<br>(2 pasienter)    |
| Helkroppss BMD minst 6 % reduksjon <sup>b</sup>                                | NA  | NA                        | 0 %   | 0 %                       | 0 %   | 1,9 %<br>(1 pasient)      |
| Ryggrad i korsryggen BMD gj.sn. % økning                                       | NA  | NA                        | 5,14 %                                      | 8,08 %                    | 10,05 %                                     | 11,21 %                   |
| Helkroppss BMD gj.sn. % økning   | NA  | NA                        | 3,07 %                                      | 5,39 %                    | 6,09 %                                      | 7,22 %                    |

NA = *Not applicable* (Ikke relevant).

<sup>a</sup> BMD Z-score ikke justert for høyde og vekt

<sup>b</sup> Primært sikkerhetsendepunkt til og med uke 72

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tenofovirdisoproksil i en eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved HIV og kronisk hepatitt B (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Tenofovirdisoproksil er et vannløselig esterprodrug som raskt omdannes *in vivo* til tenofovir og formaldehyd.

Tenofovir omdannes intracellulært til tenofovirmonofosfat og til den aktive komponenten tenofovirdifosfat.

### Absorpsjon

Etter oral administrering av tenofovirdisoproksil til HIV-infiserte pasienter absorberes tenofovirdisoproksil raskt og omdannes til tenofovir. Administrering av flere doser tenofovirdisoproksil under et måltid til HIV-infiserte pasienter resulterte i gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) tenofovir C<sub>max</sub>, AUC, og C<sub>min</sub> verdier på hhv. 326 (36,6 %) ng/ml, 3324 (41,2%) ng·time/ml og 64,4(39,4%) ng/ml. Maksimum tenofovirkonsentrasjoner ble observert i serum

i løpet av en time etter dosering hos fastende pasienter og i løpet av to timer hvis tatt sammen med mat. Den orale biotilgjengeligheten av tenofovir fra tenofoviridisoprosil hos fastende pasienter var omtrent 25%. Administrering av tenofoviridisoprosil sammen med et måltid med høyt fettinnhold økte den orale biotilgjengeligheten, med en økning i tenofovirs AUC på omtrent 40% og  $C_{max}$  på omtrent 14%. Etter første dose med tenofoviridisoprosil hos pasienter som hadde spist, varierte median- $C_{max}$  i serum fra 213 til 375 ng/ml. Administrering av tenofoviridisoprosil sammen med et lett måltid hadde imidlertid ingen signifikant effekt på farmakokinetikken av tenofovir.

#### Distribusjon

Etter intravenøs administrering ble tenofovirs distribusjonsvolum ved *steady-state*, estimert til å være omtrent 800 ml/kg. Etter oral administrering av tenofoviridisoprosil fordeles tenofovir til de fleste vevstyper, med høyeste konsentrasjoner i nyrene, leveren og tarminnholdet (prekliniske studier). *In vitro* proteinbinding av tenofovir til plasma eller serumprotein var mindre enn henholdsvis 0,7 og 7,2 %, over tenofovirkonsentrasjonsområdet 0,01 til 25 µg/ml.

#### Biotransformasjon

*In vitro* studier har vist at verken tenofoviridisoprosil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene. Det er dessuten vist at ved konsentrasjoner som var betydelig høyere (rundt 300 ganger) enn de som ble observert *in vivo*, hemmet ikke tenofovir *in vitro* legemiddelmetabolisme mediert av noen av de viktigste humane CYP450-isoformene involvert i legemiddelbiotransformasjon (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofoviridisoprosil ved en konsentrasjon på 100 µmol/l hadde ingen effekt på noen av CYP450-isoformene, unntatt CYP1A1/2, der en liten (6 %), men statistisk signifikant reduksjon i metabolismen av CYP1A1/2-substrat ble observert. På bakgrunn av disse dataene er det usannsynlig at klinisk signifikante interaksjoner med tenofoviridisoprosil og legemidler metabolisert av CYP450 vil forekomme.

#### Eliminasjon

Tenofovir utskilles primært via nyrene, både via filtrering og et aktivt tubulært transportsystem med omtrent 70-80 % av dosen utskilt uendret i urinen etter intravenøs administrering. Samlet clearance er estimert til å være omtrent 230 ml/time/kg (omtrent 300 ml/min). Clearance via nyrene er estimert til å være omtrent 160 ml/time/kg (omtrent 210 ml/min), som er mer enn den glomerulære filtrasjonsraten. Dette indikerer at aktiv tubulær utskilling er en viktig del av eliminasjonen av tenofovir. Etter oral administrering er den terminale halveringstiden for tenofovir omtrent 12 til 18 timer.

Studier har vist at eliminasjonsveien ved aktiv tubulær utskilling av tenofovir er inngående strøm til proksimale tubulære celler ved human organisk aniontransportør (hOAT) 1 og 3, og utgående strøm til urinen ved multidrugresistensprotein 4 (MRP 4).

#### Linearitet/ikke-linearitet

Tenofovirs farmakokinetikk var uavhengig av dosen med tenofoviridisoprosil over doseområdet 75 til 600 mg, og var ikke påvirket av gjentatt dosering på noe dosenivå.

#### Alder

Farmakokinetikkstudier er ikke utført hos eldre (over 65 år).

#### Kjønn

Begrensede data om tenofovirs farmakokinetikk hos kvinner indikerer ingen store effekter i forhold til kjønn.

#### Etnisk tilhørighet

Farmakokinetikkstudier er ikke utført i ulike etniske grupper.

#### Pediatrik populasjon

*HIV-1*: Tenofovirs *steady-state* farmakokinetikk ble evaluert hos 8 HIV-1-infiserte pasienter i ungdomsalderen (i en alder fra 12 til < 18 år) med en kroppsvekt på  $\geq 35$  kg. Gjennomsnittlig ( $\pm$ SD)  $C_{max}$  og  $AUC_{tau}$  er hhv.  $0,38 \pm 0,13$  µg/ml og  $3,39 \pm 1,22$  µg·time/ml. Oppnådd tenofovireksponering hos pasienter i ungdomsalderen som fikk daglige orale doser med tenofoviridisoprosil 245 mg var

tilsvarende eksponeringer som ble oppnådd hos voksne som fikk én dose tenofoviridisoprosil 245 mg én gang daglig.

*Kronisk hepatitt B:* Steady-state tenofovireksponering hos HBV-infiserte pasienter i ungdomsalderen (i alderen 12 til < 18 år) som fikk en daglig oral dose med tenofoviridisoprosil 245 mg var tilsvarende eksponeringer som ble oppnådd hos voksne som fikk én dose tenofoviridisoprosil 245 mg én gang daglig.

Farmakokinetikkstudier er ikke utført med 245 mg tabletter med tenofoviridisoprosil hos barn under 12 år eller barn med nedsatt nyrefunksjon.

#### Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske parameterne til tenofovir ble fastsatt etter administrasjon av en enkelt dose tenofoviridisoprosil 245 mg til 40 ikke-HIV-, ikke-HBV-infiserte, voksne pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon definert i henhold til utgangspunkts-kreatininclearance (CrCl) (normal nyrefunksjon når CrCl > 80 ml/min; mildt nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 50-79 ml/min; moderat nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 30-49 ml/min og alvorlig nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 10-29 ml/min). Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon økte gjennomsnittlig (% variasjonskoeffisient) tenofovireksponering fra 2185 (12 %) ng·time/ml hos forsøkspersoner med CrCl > 80 ml/min til henholdsvis 3064 (30 %) ng·time/ml, 6009 (42 %) ng·time/ml og 15 985 (45 %) ng·time/ml hos pasienter med hhv. mildt, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Doseringsanbefalingene for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, med økte doseringsintervaller, forventes å gi høyere peak-plasmakonsentrasjoner og lavere  $C_{\min}$ -nivåer hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. De kliniske implikasjonene av dette er ikke kjente.

Hos pasienter med nyresykdom i siste stadium (*End Stage Renal Disease, ESRD*) (CrCl < 10 ml/min) som trenger hemodialyse, økte tenofovirkonsentrasjonen mellom dialyser betydelig i løpet av 48 timer, og gav en gjennomsnittlig  $C_{\max}$  på 1032 ng/ml og en gjennomsnittlig  $AUC_{0-48h}$  på 42 857 ng·time/ml.

Det anbefales at doseringsintervallet for tenofoviridisoprosil 245 mg modifiseres hos voksne pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min eller pasienter som allerede har ESRD og trenger dialyse (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken til tenofovir hos ikke-hemodialysepasienter med kreatininclearance < 10 ml/min og pasienter med ESRD behandlet med peritoneal eller andre former for dialyse, er ikke studert.

Farmakokinetikken til tenofovir hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke studert. Ingen data er tilgjengelig for doseringsanbefalinger (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Nedsatt leverfunksjon

En enkelt 245 mg dose tenofoviridisoprosil ble administrert til ikke-HIV-, ikke-HBV-infiserte, voksne pasienter med varierende grad av nedsatt leverfunksjon definert i henhold til Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikasjonen. Tenofovirs farmakokinetikk ble ikke vesentlig endret hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon, noe som tyder på at det ikke kreves justering av dosen hos disse personene. Gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) tenofovir  $C_{\max}$  og  $AUC_{0-\infty}$  verdier var hhv. 223 (34,8 %) ng/ml og 2050 (50,8 %) ng·time/ml hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon, sammenliknet med 289 (46,0 %) ng/ml og 2310 (43,5 %) ng·time/ml hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon og 305 (24,8 %) ng/ml og 2740 (44,0 %) ng·time/ml hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### Intracellulær farmakokinetikk

I ikke-prolifererende mononukleære celler i perifert blod (PBMCs) fra mennesker ble halveringstiden til tenofoviridifosfat funnet å være omtrent 50 timer, mens halveringstiden til fytohemagglutinin-stimulerte PBMCs ble funnet å være omtrent 10 timer.



### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier av sikkerhetsfarmakologi indikerer ingen spesiell fare for mennesker. Funn i toksisitetstester ved gjentatt dosering til rotter, hunder og aper ved eksponeringsnivåer høyere enn eller tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og av mulig klinisk betydning inkluderer nyre- og bentoksisitet og en reduksjon i serumfosfatkonsentrasjonen. Bentoksisitet ble diagnostisert som osteomalasi (aper) og redusert benmineraltetthet (BMD) (rotter og hunder). Bentoksisitet hos unge voksne rotter og hunder oppstod ved eksponeringer på  $\geq 5$  ganger eksponeringen hos pediatriske eller voksne pasienter; bentoksisitet oppstod hos unge infiserte aper ved svært høye eksponeringer etter subkutan dosering ( $\geq 40$  ganger eksponeringen hos pasienter). Funn ved studier av rotter og aper antydte at det var en substansrelatert reduksjon i tarmabsorpsjonen av fosfat med potensiell sekundær reduksjon i BMD.

Gentoksisitetsstudier viste positive resultater i *in vitro*-testing av lymfomer hos mus, usikre resultater for en av stammene som ble brukt i Ames-testen, og svakt positive resultater i en UDS-test av primære leverceller fra rotte. Resultatene var imidlertid negative i en *in vivo*-testing av benmargmikronukleus hos mus.

Orale karsinogenitetsstudier hos rotter og mus viste bare lav forekomst av duodenale tumorer ved en ekstremt høy dose hos mus. Det er usannsynlig at disse tumorene har relevans for mennesker.

Studier av reproduksjonstoksitet hos rotter og kaniner viste ingen effekt på parings-, fertilitets-, drektighets- eller fosterparametere. Tenofovirdisoproksil reduserte imidlertid overlevelsesindeks og vekt til avkom i peri-postnatale toksisitetsstudier ved doser som var maternalt toksiske.

Virkestoffet tenofovirdisoproksil og dets viktigste metabolitter er ikke nedbrytbare i miljøet.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

#### *Tablettkjerne*

Mikrokrystallinsk cellulose  
Laktosemonohydrat  
Hydroksypropylcellulose, lav substituert  
Silika, kolloidal vannfri  
Magnesiumstearat

#### *Filmdrasjering*

Hypromellose  
Laktosemonohydrat  
Titandioksid (E171)  
Triacetin  
Indigokarmin aluminiumlakk (E132)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

2 år.

Kun for flasker:

Etter anbrudd: brukes innen 90 dager

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Boks i høytetthets-polyetylen (HDPE) med barnesikret lukkeanordning i polypropylen (PP) med polstring som inneholder forseglingsføring i aluminiumsinduksjon samt tørkemiddel (silikagel), tilgjengelig i følgende pakningsstørrelser: 30 filmdrasjerte tabletter og flerpakninger som inneholder 90 (3 pakker med 30) filmdrasjerte tabletter.

Blisterpakninger av OPA/aluminium/PE/tørkemiddel/PE-aluminium som inneholder 10 eller 30 filmdrasjerte tabletter.

Blisterpakning av OPA/aluminium/PE/tørkemiddel/PE-aluminium med perforerte enhetsdoser med 30 × 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MYLAN S.A.S  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrike

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. desember 2016

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alle leger som forventes å foreskrive/bruke Tenofovir disoproxil Mylan hos pasienter i alderen 12 til < 18 år mottar en opplæringspakke med preparatomtalen og en egnet opplæringsbrosjyre, som spesifisert nedenfor:

- Opplæringsbrosjyre om HIV og pasienter i alderen 12 til < 18 år
- Opplæringsbrosjyre om HBV og pasienter i alderen 12 til < 18 år

Opplæringsbrosjyrene om HIV, HBV og pasienter i alderen 12 til < 18 år bør inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- At en tverrfaglig tilnærming er anbefalt for behandling av pasienter i alderen 12 til < 18 år
- At bruk av produkter som inneholder tenofovirdisoproksil, som Tenofovir disoproxil Mylan, er forbundet med økt risiko for nyresykdom hos HIV- og HBV-infiserte pasienter
- At Tenofovir disoproxil Mylan ikke er anbefalt for bruk hos pasienter i alderen 12 til < 18 år med nedsatt nyrefunksjon
- At bruk av Tenofovir disoproxil Mylan bør unngås ved samtidig eller nylig bruk av nefrotoksiske legemidler. Hvis Tenofovir disoproxil Mylan brukes samtidig med nefrotoksiske midler, må nyrefunksjonen monitoreres i henhold til anbefalt plan
- At pasienter bør undersøke sin baseline nyrefunksjon før behandling med Tenofovir disoproxil Mylan
- Viktigheten av regelmessig monitorering av nyrefunksjonen under behandling med Tenofovir disoproxil Mylan.
- En anbefalt plan for monitorering av nyrefunksjonen som tar hensyn til eventuelle tilleggstrisikofaktorer for nedsatt nyrefunksjon
- At hvis serumfosfatnivået er bekreftet å være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos en pasient i alderen 12 til < 18 år som får tenofovirdisoproksil, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke. Hvis nyremisdannelser mistenkes eller oppdages, bør en undersøkelse hos nefrolog gjennomføres for vurdering av avbrudd i behandlingen med Tenofovir disoproxil Mylan. Avbryting av behandling med Tenofovir disoproxil Mylan bør også vurderes i tilfeller med progressiv nedsettelse av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.
- At Tenofovir disoproxil Mylan kan forårsake reduksjon av BMD og at effektene av endringer av BMD forbundet med Tenofovir disoproxil Mylan på benhelse over lang tid og fremtidig risiko for frakturer er usikre hos pasienter i alderen 12 til < 18 år
- At hvis benmisdannelser oppdages eller mistenkes, bør en egnet undersøkelse gjennomføres av endokrinolog og/eller nefrolog

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**

**MERKING PÅ BOKS OG ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmdrasjerte tablett  
tenofovirdisoproksil

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 245 mg tenofovirdisoproksil (som maleat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tablett.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

<kun for kartong>

Åpningsdato:

<for boks og kartong>

Etter anbrudd av pakningen: brukes innen 90 dager



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MYLAN S.A.S  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1129/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

[kun for kartongen]

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG PÅ FLERPAKNING (MED BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tabletter, filmdrasjerte  
tenofovirdisoproksil

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 245 mg tenofovirdisoproksil (som maleat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Flerpakning: 90 (3 pakker med 30 stk.) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Etter anbrudd av pakningen: brukes innen 90 dager

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MYLAN S.A.S  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1129/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKODNING FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**

**INNERKARTONG I FLERPAKNING OG ETIKETT PÅ BOKS (UTEN BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tabletter, filmdrasjerte  
tenofovirdisoproksil

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 245 mg tenofovirdisoproksil (som maleat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

<for innerkartong i flerpakning:>

Komponent av en flerpakning, skal ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

<kun for kartong>

Åpningsdato:

<for boks og kartong>

Etter anbrudd av pakningen: brukes innen 90 dager

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MYLAN S.A.S  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1129/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE TIL BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tabletter, filmdrasjerte  
tenofovirdisoproksil

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 245 mg tenofovirdisoproksil (som maleat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

10 filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

30 × 1 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tenofovir disoproxil mylan 245 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tablett, filmdrasjerte  
tenofovirdisoproksil

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan S.A.S.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmdrasjerte tabletter tenofovirdisoproksil

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Tenofovir disoproxil Mylan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tenofovir disoproxil Mylan
3. Hvordan du bruker Tenofovir disoproxil Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tenofovir disoproxil Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**Dersom dette legemidlet er forskrevet til barnet ditt, vær oppmerksom på at all informasjonen i dette pakningsvedlegget er tiltenkt barnet ditt. Dersom dette er tilfelle, les ”barnet ditt” istedenfor ”du/deg”.**

#### **1. Hva Tenofovir disoproxil Mylan er og hva det brukes mot**

Tenofovir disoproxil Mylan inneholder virkestoffet *tenofovirdisoproksil*. Dette virkestoffet er et *antiretroviralt* eller antiviralt legemiddel som brukes til behandling av HIV eller HBV-infeksjon, eller begge. Tenofovir er en *nukleotid revers transkriptasehemmer*, som går under betegnelsen NRTI, og virker ved å gripe inn i den normale virkningen til et enzym (ved HIV heter enzymet *revers transkriptase*, ved hepatitt B heter det *DNA-polymerase*) som er av avgjørende betydning for at virusene skal kunne reproducere seg selv. Tenofovir disoproxil Mylan skal alltid brukes sammen med andre legemidler ved behandling av HIV-infeksjon.

**Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tabletter brukes til behandling av HIV (humant immunsviktvirus)-infeksjon.** Tablettene er egnet for:

- **voksne**
- **ungdom i alderen 12 til under 18 år som allerede har blitt behandlet** med andre HIV-legemidler som ikke lenger er fullt ut effektive på grunn av resistensutvikling, eller som har forårsaket bivirkninger.

**Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tabletter brukes også som behandling for kronisk hepatitt B, en infeksjon med HBV (hepatitt B-virus).** Tablettene er egnet for:

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

Du må ikke ha HIV for å bli behandlet mot HBV med Tenofovir disoproxil Mylan.

Dette legemidlet helbreder ikke HIV-infeksjon. Mens du tar Tenofovir disoproxil Mylan kan du fremdeles utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med HIV-infeksjon. Du kan også overføre HIV eller HBV til andre, så det er viktig at du tar forholdsregler for å unngå å smitte andre.

## 2. Hva du må vite før du bruker Tenofovir disoproxil Mylan

### Bruk ikke Tenofovir disoproxil Mylan

- **dersom du er allergisk** overfor tenofovir, tenofovirdisoproksil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet listet opp i avsnitt 6.

Hvis dette gjelder deg, **informér lege omgående og ikke ta Tenofovir disoproxil Mylan.**

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Tenofovir disoproxil Mylan.

- **Vær forsiktig så du ikke smitter andre.** Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendige for å unngå å smitte andre personer. Tenofovir disoproxil Mylan reduserer ikke faren for å overføre HBV til andre gjennom seksuell kontakt eller blodsmitte. Du må fortsatt ta forholdsregler for å unngå dette.
- **Rådfør deg med lege eller apotek dersom du har hatt nyresykdommer, eller hvis prøver har vist problemer med nyrene dine.** Tenofovir disoproxil Mylan bør ikke gis til ungdom som har eksisterende nyreproblem. Før du begynner behandlingen kan legen din be om blodprøver for å vurdere nyrefunksjonen din. Tenofovir disoproxil Mylan kan påvirke nyrene under behandling. Legen din kan be om blodprøver i løpet av behandlingen for å overvåke hvordan nyrene dine fungerer. Hvis du er voksen, kan legen be deg ta tablettene sjeldnere. Ikke reduser dosen din med mindre legen din har bedt deg om det.

Tenofovir disoproxil Mylan tas ikke vanligvis sammen med andre legemidler som kan skade nyrene (se *Andre legemidler og Tenofovir disoproxil Mylan*). Dersom dette er uunngåelig, vil legen din overvåke nyrefunksjonen én gang i uken.

- **Benproblemer.** Noen voksne pasienter med HIV som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelesproblemer. Si det til legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

Benproblemer (uttrykt som vedvarende eller forverrede bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat) kan også inntreffe grunnet skade på nyrenes tubulære celler (se pkt. 4, *Mulige bivirkninger*). Si det til legen din dersom du har bensmerter eller benbrudd.

Tenofovirdisoproksil kan også forårsake tap av benmasse. Det mest omfattende bentapet forekom i kliniske studier når pasienter ble behandlet med tenofovirdisoproksil i kombinasjon med en forsterket proteasehemmer.

Alt i alt er det usikkert hvilken effekt tenofovirdisoproksil har på langsiktig benhelse og fremtidig risiko for benbrudd hos barn og voksne pasienter.

Si det til legen din dersom du vet du har osteoporose. Pasienter med osteoporose har høyere risiko for benbrudd.

- **Informér legen din dersom du tidligere har hatt leversykdommer, inkludert hepatitt.** Pasienter med leversykdommer, inkludert kronisk hepatitt B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har høyere risiko for alvorlige og potensielt dødelige

leverkomplikasjoner. Hvis du har en hepatitt B-infeksjon, vil din lege vurdere nøye hvilken behandling som er den beste for deg. Hvis du tidligere har hatt en leversykdom eller kronisk hepatitt B-infeksjon, kan det være nødvendig for legen din å ta blodprøver for å overvåke leverfunksjonen din.

- **Se opp for infeksjoner.** Hvis du har langt kommet HIV-infeksjon (AIDS) og har en infeksjon, kan du utvikle symptomer på infeksjon og betennelse eller forverring av symptomene på en eksisterende infeksjon når behandling med Tenofovir disoproxil Mylan igangsettes. Disse symptomene kan bety at kroppens forbedrede immunsystem bekjemper infeksjonen. Se opp for tegn på betennelse eller infeksjon kort tid etter at du begynner å ta Tenofovir disoproxil Mylan. **Informér lege omgående** dersom du legger merke til tegn på infeksjon eller betennelse.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

- **Rådfør deg med lege eller apotek dersom du er over 65 år.** Bruk av Tenofovir disoproxil Mylan er ikke studert hos pasienter over 65 år. Hvis du er eldre enn dette og foreskrives Tenofovir disoproxil Mylan, vil legen din følge deg nøye opp.

## Barn og ungdom

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tabletter er egnet for:

- **HIV-1-infisert ungdom i alderen 12 til under 18 år som veier minst 35 kg, og som allerede har blitt behandlet med** andre HIV-legemidler som ikke lenger er fullt ut effektive på grunn av resistensutvikling, eller som har forårsaket bivirkninger.
- **HBV-infisert ungdom i alderen 12 til under 18 år som veier minst 35 kg.**

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg tabletter er **ikke** egnet for følgende grupper:

- **Ikke for HIV-1-infiserte barn** under 12 år
- **Ikke for HBV-infiserte barn** under 12 år.

For dosering se pkt. 3, *Hvordan du bruker Tenofovir disoproxil Mylan.*

## Andre legemidler og Tenofovir disoproxil Mylan

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

**Ikke slutt å ta noen anti-HIV-legemidler** som legen har skrevet ut til deg når du starter med Tenofovir disoproxil Mylan dersom du har både HBV og HIV.

- **Ikke ta Tenofovir disoproxil Mylan** hvis du allerede tar andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil eller tenofoviralafenamid. Ikke ta Tenofovir disoproxil Mylan sammen med legemidler som inneholder adefovirdipivoksil (et legemiddel som brukes til å behandle kronisk hepatitt B).
- **Det er svært viktig å informere lege dersom du bruker andre legemidler som kan skade nyrene.**

Disse omfatter:

- aminoglykosider, pentamidin eller vankomycin (mot bakteriell infeksjon),
- amfotericin B (mot soppinfeksjon),

- foscarnet, ganciklovir eller cidofovir (mot virusinfeksjon),
  - interleukin-2 (behandling mot kreft),
  - adefovirdipivoksil (mot HBV),
  - takrolimus (for undertrykkelse av immunsystemet),
  - ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, for å lindre ben- eller muskelsmerter).
- **Andre legemidler som inneholder didanosin (mot HIV-infeksjon):** Hvis du bruker Tenofovir disoproxil Mylan sammen med andre antivirale legemidler som inneholder didanosin, kan didanosinnivået i blodet øke og CD4-celleantallet reduseres. I sjeldne tilfeller er det rapportert om betennelse i bukspyttkjertelen og melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet), noen ganger med dødelig utfall, når legemidler som inneholder tenofovir disoproxil og didanosin har blitt brukt sammen. Din lege vil nøye vurdere om du skal behandles med kombinasjoner av tenofovir og didanosin.
  - **Det er også viktig at du forteller legen din** hvis barnet ditt bruker ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir til behandling av en hepatitt C-infeksjon.

### **Inntak av Tenofovir disoproxil Mylan sammen med mat og drikke**

Ta Tenofovir disoproxil Mylan samtidig med mat (f.eks. et måltid eller et mellommåltid).

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Prøv å unngå å bli gravid** under behandling med Tenofovir disoproxil Mylan. Hvis du er en kvinne i fertil alder under behandling med Tenofovir disoproxil Mylan, må du bruke adekvate prevensjonsmidler for å unngå å bli gravid.
- **Hvis du har tatt Tenofovir disoproxil Mylan** i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot HIV risikoen for bivirkninger.
- Hvis du er en mor med HBV og spedbarnet ditt har fått forebyggende behandling mot hepatitt B-overføring ved fødselen, kan det være du kan amme, men snakk med legen først for å få mer informasjon
- Hvis du er en mor med HIV, må du ikke amme, for å unngå å overføre viruset til barnet via morsmelken.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Tenofovir disoproxil Mylan kan forårsake svimmelhet. Hvis du føler deg svimmel når du bruker Tenofovir disoproxil Mylan, **må du ikke kjøre bil eller sykle** eller bruke verktøy eller maskiner.

### **Tenofovir disoproxil Mylan inneholder laktose**

**Rådfør deg med legen før du tar Tenofovir disoproxil Mylan. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.**

### 3. Hvordan du bruker Tenofovir disoproxil Mylan

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### Den anbefalte dosen er:

- **Voksne:** 1 tablett hver dag med mat (f.eks. et måltid eller et mellommåltid).
- **Ungdom i alderen 12 til under 18 år som veier minst 35 kg:** 1 tablett hver dag med mat (f.eks. et måltid eller et mellommåltid).

Hvis du har spesielle problemer med å svelge, kan du knuse tablettene med tuppen av en skje. Bland deretter pulveret i omtrent 100 ml (et halvt glass) vann, appelsinjuice eller druejuice, og drikk omgående.

- **Ta alltid den dosen legen din anbefaler.** Dette er for å være sikker på at legemidlet er så effektivt som mulig og for å redusere utviklingen av resistens mot behandlingen. Du må ikke endre dosen, med mindre legen din ber deg om det.
- Legen din kan be deg ta Tenofovir disoproxil Mylan sjeldnere **hvis du er voksen og har problemer med nyrene.**
- Hvis du har HBV, kan legen tilby deg en HIV-test for å se om du har både HBV og HIV. Se pakningsvedleggene for de andre antiretrovirale legemidlene for veiledning om hvordan disse legemidlene skal tas.
- Andre former av dette legemidlet kan være mere egnet for pasienter som har problemer med å svelge. Snakk med lege eller apotek.

#### Dersom du tar for mye av Tenofovir disoproxil Mylan

Dersom du ved et uhell tar for mange Tenofovir disoproxil Mylan -tabletter, kan du ha økt risiko for å oppleve mulige bivirkninger med dette legemidlet (se pkt. 4, *Mulige bivirkninger*). Kontakt legen din eller nærmeste legevakt for råd. Ta med deg boksen med tablettene, slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

#### Dersom du har glemt å ta Tenofovir disoproxil Mylan

Det er viktig at du ikke går glipp av noen doser med Tenofovir disoproxil Mylan. Dersom du går glipp av en dose, må du finne ut hvor lenge det er siden dosen skulle vært tatt.

- **Hvis det er mindre enn 12 timer** siden den vanligvis skulle vært tatt, ta den så raskt som mulig, og så ta neste dose til vanlig tid.
- **Hvis det er mer enn 12 timer** siden du skulle ha tatt den, skal du ikke ta den dosen du gikk glipp av. Vent, og så ta neste dose til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

**Hvis du kaster opp under 1 time etter at du har tatt Tenofovir disoproxil Mylan**, tar du en ny tablett. Du trenger ikke å ta en ny tablett hvis du kaster opp mer enn 1 time etter at du har tatt Tenofovir disoproxil Mylan.

#### Dersom du avbryter behandling med Tenofovir disoproxil Mylan

Ikke slutt å ta Tenofovir disoproxil Mylan uten å ha rådført deg med legen. Hvis behandlingen med Tenofovir disoproxil Mylan avsluttes, kan effekten av den behandlingen som legen din anbefaler, bli redusert.

**Hvis du har hepatitt B eller HIV og hepatitt B samtidig (samtidig infeksjon)**, er det svært viktig at du ikke avslutter Tenofovir disoproxil Mylan-behandlingen uten først å ha diskutert dette med legen din. Noen pasienter har hatt blodprøver eller symptomer som viste at hepatitten ble verre etter at de sluttet med tenofovirdisoproksil. Det kan være nødvendig med regelmessige blodprøver i flere

måneder etter avsluttet behandling. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å stoppe behandlingen da dette kan føre til at hepatitten forverres hos enkelte pasienter.

- Rådfør deg med legen din før du slutter å ta Tenofovir disoproxil Mylan uansett grunn, særlig hvis du opplever bivirkninger eller har en annen sykdom.
- Informer legen din omgående om nye eller uvanlige symptomer du legger merke til etter avsluttet behandling, spesielt med hensyn til symptomer som normalt er forbundet med din hepatitt B-infeksjon.
- Kontakt lege før du begynner å ta Tenofovir disoproxil Mylan-tabletter igjen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

##### **Mulige alvorlige bivirkninger: informer legen din omgående**

- **Melkesyreacidose** (for mye melkesyre i blodet) er en **sjelden** (dette kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter), men alvorlig bivirkning som kan være dødelig. Følgende bivirkninger kan være tegn på melkesyreacidose:
  - dyp, rask pust
  - tretthet
  - kvalme, oppkast og magesmerter

**Kontakt lege omgående** hvis du tror at du har **melkesyreacidose**.

##### **Andre mulige alvorlige bivirkninger**

Følgende bivirkninger er **mindre vanlige** (dette kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- **smarter i magen** (buken) forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen
- skader på nyrenes tubulære celler

Følgende bivirkninger er **sjeldne** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

- betennelse i nyrene, **store mengder urin og tørsthetsfølelse**
- **endringer i urinen** og **ryggsmerter** forårsaket av nyreproblemer, inkludert nyresvikt
- oppmykning av benbygning (med **bensmerter** og noen ganger med benbrudd som resultat), som kan inntreffe som et resultat av skade på nyrenes tubulære celler
- **fettlever**

**Hvis du tror du kan ha noen av disse alvorlige bivirkningene må du rådføre deg med lege.**

##### **Mest hyppige bivirkninger**

Følgende bivirkninger er **svært vanlige** (disse kan forekomme hos minst 10 av 100 pasienter):

- diaré, oppkast, kvalme, svimmelhet, utslett, svakhetsfølelse

*Tester kan også vise:*

- reduksjoner i fosfatet i blodet

### **Andre mulige bivirkninger**

Følgende bivirkninger er **vanlige** (disse kan forekomme hos inntil 10 av 100 pasienter):

- Hodepine, magesmerter, tretthetsfølelse, oppblåsthet, luft i magen

*Tester kan også vise:*

- problemer med leveren

Følgende bivirkninger er **mindre vanlige** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- nedbrytning av muskler, muskelsmerter eller –svakhet

*Tester kan også vise:*

- nedsatt mengde kalium i blodet
- økt kreatininnivå i blodet
- problemer med bukspyttkjertelen

Nedbrytning av muskler, oppmykning av benbygning (med bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat), muskelsmerter, muskelsvakhet og nedsatte mengder med kalium eller fosfat i blodet kan inntreffe som et resultat av skade på nyrenes tubulære celler.

Følgende bivirkninger er **sjeldne** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

- smerter i magen (bukken) som forårsakes av betennelse i leveren
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Tenofovir disoproxil Mylan**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter {EXP}. Utløpsdatoen er til siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. For boks: Brukes innen 90 dager etter første åpning av boksen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Tenofovir disoproxil Mylan**

- **Virkestoff** er tenofovirdisoproksil. Hver Tenofovir disoproxil Mylan-tablett inneholder 245 mg tenofovirdisoproksil (som maleat).
- **Andre innholdsstoffer** er mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat (se avsnitt 2, *Tenofovirdisoproksil Mylan inneholder laktose*), hydroksypropylcellulose, kolloidal, vannfri



silikon, magnesiumstearat, hypromellose, titandioksid (E171), triacetin, indigokarminaluminiumlakk (E132)..

### **Hvordan Tenofovir disoproxil Mylan ser ut og innholdet i pakningen**

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg filmdrasjerte tabletter er lyseblå, runde, bikonvekse, preget med «TN245» på den ene siden og «M» på den andre siden.

Dette legemidlet er tilgjengelig i bokser av plast med en barnesikker lukkemekanisme og forsegling som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter, og i flerpakninger med 90 filmdrasjerte tabletter bestående av 3 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter. Boksene inneholder også tørkemiddel. Spis ikke tørkemidlet.

Tablettene er også tilgjengelige i blisterpakninger som inneholder 10, 30 eller 30 × 1 (endose) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

*Innehaver av markedsføringstillatelsen:*

Mylan S.A.S  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrike

*Tilvirker:*

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

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet :

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: + 359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**  
Mylan Healthcare CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**  
Mylan Denmark ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Deutschland**  
Mylan Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**  
BGP Products Switzerland GmbH  
Eesti filiaal  
Tel: +372 6363 052

**Ελλάδα**  
Generics Pharma Hellas EPE  
Τηλ: +30 210 993 6410

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

**France**  
Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

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

**Ireland**  
Mylan Ireland Limited  
Tel: + 353 (0) 87 168498244

**Ísland**  
Icepharma hf  
Tel: + 354 540 8000

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

**Κύπρος**  
Varnavas Hadjipanayis Ltd.  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**  
Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Magyarország**  
Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

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

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

**Norge**  
Mylan Healthcare Norge AS  
Tel: + 47 66 75 33 00

**Österreich**  
Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

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

**Portugal**  
Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**  
BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**  
Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**  
Mylan s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**  
Mylan Finland OY  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**  
Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**  
Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).