

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder tenofovirdisoproxilphosphat (svarende til 245 mg tenofovirdisoproxil).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 214,5 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Aflang, lyseblå filmovertrukket tablet, der måler ca. 17,2 x 8,2 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hiv 1-infektion

Tenofovir disoproxil Zentiva er indiceret i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv 1-inficerede voksne.

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

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

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

Hepatitis B-infektion

Tenofovir disoproxil Zentiva er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos voksne, der har:

- kompenseret leversygdom med tegn på aktiv viral replikation, konstant forhøjede serum-alaninaminotransferase (ALAT)-niveauer og histologisk tegn på aktiv betændelse og/eller fibrose (se pkt. 5.1).
- tegn på lamivudin-resistent hepatitis B-virus (se pkt. 4.8 og 5.1).
- dekompenaseret leversygdom (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

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

- kompenseret leversygdom og tegn på immunaktiv sygdom, dvs. aktiv viral replikation, vedvarende forhøjede serum-ALAT-niveauer og histologisk tegn på aktiv betændelse og/eller fibrose (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Voksne

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

Kronisk hepatitis B

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

- Hos HBeAg-positive patienter uden levercirrose bør behandlingen administreres i mindst 6-12 måneder efter, der er bekræftet HBe-serokonversion (tab af HBeAg og tab af HBV-DNA med anti-HBe-påvisning), eller indtil der forekommer HBs-serokonversion eller manglende virkning (se pkt. 4.4). Serum-ALAT- og HBV-DNA-niveauer bør følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen for at kunne påvise et eventuelt sent virologisk tilbagefald.
- Hos HBeAg-negative patienter uden levercirrose bør behandlingen administreres mindst indtil HBs-serokonversion, eller indtil der er tegn på manglende virkning. Ved langvarig behandling på mere end 2 år tilrådes regelmæssig revurdering for at bekræfte, at det fortsat er hensigtsmæssigt for patienten at fortsætte den valgte behandling.

Pædiatrisk population

Hiv 1

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

Der anvendes lavere doser af tenofovirdisoproxil (den aktive substans i Tenofovir disoproxil Zentiva) til behandling af hiv-1 inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år. Da Tenofovir disoproxil Zentiva kun fås som 245 mg filmovertrukne tabletter, er det ikke egnet til brug hos pædiatriske patienter fra 2 til < 12 år. Det bør undersøges, om andre egnede formuleringer er tilgængelige.

Tenofovirdisoproxil sikkerhed og virkning hos hiv 1-inficerede børn under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Kronisk hepatitis B

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

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

Manglende dosis

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

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

Særlige populationer

Eldre

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

Nedsat nyrefunktion

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

Voksne

Der er begrænsede data om sikkerhed og virkning af tenofovirdisoproxil hos voksne patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 50 ml/min), og langtidsikkerhedsdata er ikke blevet evalueret for let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 50 – 80 ml/min).

Tenofovirdisoproxil bør derfor kun bruges til voksne patienter med nedsat nyrefunktion, hvis de potentielle fordele ved behandlingen anses for at veje tungere end de potentielle risici.

Let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 50 – 80 ml/min)

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

Moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30 – 49 ml/min)

Hvis det ikke er muligt at administrere en lavere dosis, kan 245 mg filmovertrukne tabletter anvendes med forlængede doseringsintervaller.

Administration af 245 mg tenofovirdisoproxil hver 48. time kan anvendes. Dette er baseret på modellering af farmakokinetiske data for enkeltdosis hos hiv-negative patienter eller patienter uden HBV-infektion men med forskellige grader af nedsat nyrefunktion, herunder nyresygdom i slutstadiet, hvor det er nødvendigt med dialyse, og er ikke blevet bekræftet i kliniske studier. Derfor bør klinisk respons på behandling og nyrefunktion monitoreres tæt hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

Passende dosisjustering kan ikke foretages grundet manglende alternativ tabletstyrke. Af denne årsag anbefales brug til denne patientgruppe ikke. Hvis der ikke forefindes alternativ behandling, kan følgende forlængede dosisintervaller anvendes:

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

Hæmodialyse-patienter: 245 mg tenofovirdisoproxil kan administreres hver 7. dagefter afslutning af en hæmodialyse-session*.

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

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

Der kan ikke gives nogle dosisbefalinger til ikke-hæmodialyse-patienter med kreatinin-clearance < 10 ml/min.

Pædiatrisk population

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

Nedsat leverfunktion

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

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

Administration

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

I særlige tilfælde, hos patienter der har problemer med at synke, kan Tenofovir disoproxil Zentiva administreres, efter tableten er blevet knust og opløst i mindst 100 ml vand, appelsinjuice eller druesaft.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Alle HBV-inficerede patienter bør tilbydes hiv-antistof test før start af behandlingen med tenofoviridisoproxil (se *Samtidig infektion med hiv 1 og hepatitis B* nedenfor).

Hiv 1

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Kronisk hepatitis B

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

Samtidig indgivelse af andre lægemidler

- Tenofovir disoproxil Zentiva bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder tenofoviridisoproxil eller tenofoviralafenamid.
- Tenofovir disoproxil Zentiva bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil.
- Samtidig indgivelse af tenofoviridisoproxil og didanosin anbefales ikke. Samtidig indgivelse af tenofoviridisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60 % stigning i systemisk eksponering for didanosin, hvilket kan øge risikoen for didanosin-relaterede bivirkninger (se pkt. 4.5). Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig indgivelse af tenofoviridisoproxil og didanosin ved en dosis på 400 mg dagligt er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forhøjer niveauet af phosphoryleret (dvs. aktiv) didanosin. I forbindelse med en reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofoviridisoproxil er der blevet rapporteret om en høj forekomst af manglende virologisk effekt af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion.

Trestofsbehandling med nukleosider/nukleotider

Hos hiv-patienter er der rapporteret om høj forekomst af manglende virologisk effekt og om resistensudvikling, begge på et tidligt tidspunkt, når tenofoviridisoproxil blev kombineret med lamivudin og abacavir eller med lamivudin og didanosin, der blev indgivet en gang dagligt.

Nyre- og knogleeffekter hos den voksne population

Nyreeffekter

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

Nyremonitorering

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

Nyrebehandling

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

Samtidig indgivelse og risiko for nyretoksicitet

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

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

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

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

Nedsat nyrefunktion

Tenofovirdisoproxils renale sikkerhed er kun blevet undersøgt i et meget begrænset omfang hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion (kreatinin-*clearance* < 80 ml/min).

Voksne patienter med en kreatinin-clearance < 50 ml/min, herunder hæmodialysepatienter

Der er begrænsede data om sikkerhed og virkning af tenofovirdisoproxil hos patienter med nedsat nyrefunktion. Derfor bør tenofovirdisoproxil kun bruges, hvis de potentielle fordele ved behandlingen

anses for at veje tungere end de potentielle risici. Det frarådes at bruge tenofovirdisoproxil hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min), og hos patienter med behov for hæmodialyse. Hvis der ikke findes nogen alternativ behandling, skal doseringsintervallet justeres og nyrefunktionen monitoreres tæt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Knogleeffekter

I et 144-ugers kontrolleret, klinisk studie med hiv-inficerede patienter, som sammenlignede tenofovirdisoproxil med stavudin i kombination med lamivudin og efavirenz hos antiretroviral-naive voksne patienter, sås små reduktioner i knoglemineraltæthed (BMD) i hoften og rygraden hos begge behandlingsgrupper. Reduktionerne i BMD i rygraden og ændringerne i knoglebiomarkører fra *baseline* var i uge 144 signifikant større i gruppen, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil. I denne gruppe var reduktionerne i BMD i hoften signifikant større indtil uge 96. Der var imidlertid ingen øget risiko for frakturer eller tegn på klinisk relevante knogleabnormiteter over et tidsrum på 144 uger.

I andre studier (prospektive studier og tværsnitstudier) sås de mest udtalte reduktioner i BMD hos patienter, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil som del af et regime indeholdende en boostet proteasehæmmer. Alternative behandlingsregimer bør overvejes til patienter med osteoporose med høj risiko for frakturer.

Knogleabnormiteter (i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) kan forekomme i forbindelse med proksimal renal tubulopati (se pkt. 4.8).

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

Nyre- og knogleeffekter hos den pædiatriske population

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

Nyreeffekter

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

Nyremonitorering

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

Nyrebehandling

Hvis serumphosphat bekræftes til at være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos pædiatriske patienter, der får tenofovirdisoproxil, skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentration i blodet samt uringlucose-koncentration (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis der er mistanke om nyreabnormiteter, eller disse påvises, skal konsultation med en nefrolog foretages for at overveje at afbryde behandlingen med tenofovirdisoproxil.

Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med tenofovirdisoproxil i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager. Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med tenofovirdisoproxil i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager.

Samtidig indgivelse og risiko for nyretoksicitet

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

Nedsat nyrefunktion

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

Knogleeffekter

Tenofovir disoproxil Zentiva kan forårsage en reduktion i BMD. Virkningerne af ændringer i BMD associeret med tenofoviridisoproxil på knoglesundheden på længere sigt og fremtidig frakturrisiko kendes ikke på nuværende tidspunkt (se pkt. 5.1).

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

Leversygdom

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

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

Hepatitis-eksacerbationer

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

Opblussen efter seponering af behandlingen: Akut hepatitis-eksacerbationer er også blevet rapporteret hos patienter efter seponering af hepatitis B-behandlingen. En eksacerbation efter behandlingen er normalt forbundet med stigning i HBV-DNA, og størstedelen af tilfældene forekommer at være selvbegrænsende. Der er imidlertid blevet rapporteret om alvorlige eksacerbationer, herunder dødsfald. Leverfunktionen bør monitoreres i regelmæssige intervaller, både med klinisk kontrol og laboratoriekontroller, i mindst 6 måneder efter seponering af hepatitis B-behandlingen. Genoptagelse af hepatitis B-behandlingen kan være nødvendig. Behandlingen bør ikke seponeres hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose, da eksacerbationer efter behandlingen kan føre til hepatisk dekomensation.

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

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

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

Brug sammen med visse antivirale lægemidler mod hepatitis C

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

Vægt og metaboliske parametre

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

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad; dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnatalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionen har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Osteonekrose

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

Ældre

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

Lactose

Tenofovir disoproxil Zentiva indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase Deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

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

Samtidig brug anbefales ikke

Tenofovir disoproxil Zentiva bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.

Tenofovir disoproxil Zentiva bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil.

Didanosin

Samtidig indgivelse af tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4 og tabel 1).

Lægemidler, som udskilles gennem nyrerne

Da tenofovir primært udskilles gennem nyrerne, kan administration af tenofovirdisoproxil samtidig med lægemidler, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær secernerig via transportproteinerne hOAT 1, hOAT 3 eller MRP 4 (f.eks. cidofovir), øge serumkoncentrationerne af tenofovir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.

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

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

Andre interaktioner

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

Tabel 1: Interaktioner mellem tenofovirdisoproxil og andre lægemidler

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale lægemidler		
Proteasehæmmere		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d./245 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Lopinavir/ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./245 q.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ingen signifikant virkning på de farmakokinetiske parametre for lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Darunavir/ritonavir (300/100 b.i.d./245 q.d.)	Darunavir: Ingen signifikant virkning på de farmakokinetiske parametre for darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
NRTIer		
Didanosin	Samtidig indgivelse af tenofoviridisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60 % stigning i systemisk eksponering for didanosin, hvilket kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig indgivelse af tenofoviridisoproxil og didanosin ved en dosis på 400 mg dagligt er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forøger niveauet af phosphoryleret (dvs. aktiv) didanosin. I forbindelse med en reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofoviridisoproxil er der blevet med rapporteret om en høj forekomst af manglende virologisk effekt af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion.	Samtidig indgivelse af tenofoviridisoproxil og didanosin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviridisoproxil bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoxil (se pkt. 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofoviridisoproxil blev administreret sammen med entecavir.

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

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 37 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 48 % Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C _{max} : ↑ 64 % C _{min} : ↑ 59 %	Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt. Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4)

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

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

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

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

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

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

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (600 mg/200mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz forventes at reducere plasmakoncentrationen af velpatasvir. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz-indeholdende regimer frarådes.

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

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Øgede plasmakoncentrationer af tenofovir, der skyldes samtidig administration af tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og darunavir/ritonavir kan øge bivirkningerne i forbindelse med tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil ved anvendelse sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og en farmakokinetisk forstærker (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke etableret.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed med hyppig monitorering af nyrene (se pkt. 4.4).</p>

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

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

² Den primære cirkulerende sofosbuvirmetabolit.

³ Studie med yderligere voxilaprevir 100 mg for at opnå voxilaprevir-eksponeringer forventet hos hiv-smittede patienter.

Studier, der blev udført med andre lægemidler

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra anvendelse af tenofovirdisoproxil hos et stort antal gravide kvinder (flere end 1.000 graviditeter) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med tenofovirdisoproxil.

Dyreforsøg indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis det er indiceret, kan anvendelse af tenofovirdisoproxil overvejes under graviditet.

Amning

Tenofovir udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af tenofovir på det ammede barn. Tenofovir disoproxil Zentiva bør derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af hiv og HBV til spædbørn anbefales det generelt, at hiv- og HBV-inficerede kvinder ikke ammer deres børn.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

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

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

Samtidig indgivelse af Tenofovir disoproxil Zentiva og didanosin anbefales ikke, da det kan øge risikoen for bivirkninger (se pkt. 4.5). Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktacidose, og nogle af disse tilfælde var letale (se pkt. 4.4).

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

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

Resumé af bivirkninger i tabelform

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

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

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

Patienter med dekompenaseret leversygdom: Sikkerhedsprofilen for tenofovirdisoproxil hos patienter med dekompenaseret leversygdom blev vurderet i et dobbeltblindt, aktivt kontrolleret studie (GS-US-174-

0108), hvor voksne patienter fik behandling med tenofoviridisoproxil (n = 45) eller emtricitabin plus tenofoviridisoproxil (n = 45) eller entecavir (n = 22) i 48 uger.

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

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

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

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

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

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

Frekvens	Tenofoviridisoproxil
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Meget almindelig:	hypofosfatæmi ¹
Ikke almindelig:	hypokaliæmi ¹
Sjælden:	laktatacidose
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig:	svimmelhed
Almindelig:	hovedpine
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig:	diarré, opkastning, kvalme
Almindelig:	abdominalsmerter, abdominal distension, flatulens
Ikke almindelig:	pancreatitis
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Almindelig:	forhøjede aminotransferaser
Sjælden:	steatitis hepatis, hepatitis
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Meget almindelig:	udslæt
Sjælden:	angioødem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Ikke almindelig:	rabdomyolyse ¹ , muskelsvækkelse ¹

Frekvens	Tenofovirdisoproxil
Sjælden:	osteomalaci (manifesterer sig som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) ^{1, 2} , myopati ¹
<i>Nyrer og urinveje:</i>	
Ikke almindelig:	øget kreatinin, proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom)
Sjælden:	akut nyresvigt, nyresvigt, akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis) ² , nefrogen diabetes insipidus
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Meget almindelig:	Asteni
Almindelig:	træthed

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hiv 1 og hepatitis B:

Nedsat nyrefunktion

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

Hiv 1:

Interaktion med didanosin

Samtidig indgivelse af tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke, da det resulterer i en stigning i systemisk eksponering for didanosin på 40 - 60 %, hvilket kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.5). Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale.

Metaboliske parametre

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

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

Hepatitis B:

Hepatitis-eksacerbationer under behandlingen

I studier med nukleosid-naive patienter forekom der efter behandlingsstart stigninger i ALAT > 10 gange ULN (øvre grænse af normalværdien) og > 2 gange *baseline* hos 2,6 % af de tenofovirdisoproxil-

behandlede patienter. ALAT-stigninger forekom med en mediantid fra behandlingsstart på 8 uger. Disse stigninger forsvandt ved fortsat behandling og var i de fleste tilfælde associeret med en reduktion i virusmængden på $\geq 2 \log_{10}$ kopier/ml, som gik forud for eller faldt sammen med ALAT-stigningen. Der anbefales periodisk monitorering af leverfunktionen under behandling (se pkt 4.4).

Hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandling

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

Pædiatrisk population

Hiv 1

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

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

I studie GS-US-104-0352 seponerede 4 ud af 89 pædiatriske patienter, der blev eksponeret for tenofoviridisoproxil (median tenofoviridisoproxil-eksponering 312 uger), behandlingen på grund af bivirkninger forenelige med proksimal renal tubulopati. Syv patienter havde en estimeret glomerulær filtreringshastighed (GFR) mellem 70 og 90 ml/min/1,73 m². Blandt dem oplevede to patienter en klinisk betydningsfuld reduktion i estimeret GFR, som bedredes efter seponering af tenofoviridisoproxil.

Kronisk hepatitis B

Vurderingen af bivirkninger er baseret på ét randomiseret studie (studie GS-US-174-0115) med 106 unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kronisk hepatitis B, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger. De observerede bivirkninger hos unge patienter, som blev behandlet med tenofoviridisoproxil, svarede til de bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier af tenofoviridisoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 *Resumé af bivirkninger i tabelform* og 5.1).

Reduktioner i BMD er blevet observeret hos HBV-inficerede unge. BMD Z-scores, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofoviridisoproxil, var lavere end de scores, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

Andre særlige populationer

Ældre

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Tenofovirdisoproxilfosfat er phosphatsaltet af et prodrug af tenofovirdisoproxil. Tenofovirdisoproxil absorberes og omdannes til det aktive stof tenofovir, som er en nukleosidmonophosphat (nukleotid)-analog. Tenofovir omdannes derefter af konstitutivt eksprimerede cellezymer til den aktive metabolit, tenofovirdiphosphat, en obligat kædeblokker. Tenofovirdiphosphat har en intracellulær halveringstid på 10 timer i aktiverede og 50 timer i hvilende mononukleære celler i perifert blod (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC'er). Tenofovirdiphosphat hæmmer hiv 1-reverse-transkriptase og HBV-polymerase ved direkte bindingskonkurrence med det naturlige deoxyribonukleotidsubstrat og - efter indføjelse i DNA - ved DNA-kædeblokering. Tenofovirdiphosphat er en svag hæmmer af de cellulære polymeraser α , β og γ . Ved koncentrationer på op til 300 $\mu\text{mol/l}$ har tenofovir tilmed ikke vist effekt på syntesen af mitokondrie-DNA eller produktionen af mælkesyre ved *in vitro*-analyser.

Data vedrørende hiv

Hiv-antiviral aktivitet in vitro: Den koncentration af tenofovir, der kræves til 50 % hæmning (EC50) af laboratorie-vildtypestammen hiv 1IIB, er 1 - 6 $\mu\text{mol/l}$ ved lymfoide celler og 1,1 $\mu\text{mol/l}$ mod primære hiv 1 subtype B isolater i PBMC'er. Tenofovir er også aktivt mod hiv 1-subtyperne A, C, D, E, F, G og O og mod hivBaL ved primære monocyt-/makrofagceller. Tenofovir er desuden aktivt *in vitro* mod hiv 2 med en EC50 på 4,9 $\mu\text{mol/l}$ ved MT-4-celler.

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

I studie GS-99-907 blev 550 behandlingserfarne voksne patienter behandlet med placebo eller 245 mg tenofoviridisoproxil i 24 uger. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 427 celler/mm³, den gennemsnitlige hiv 1-RNA-plasmakoncentration ved *baseline* var 3,4 log₁₀ kopier/ml (78 % af patienterne havde en virusmængde på < 5.000 kopier/ml) og den gennemsnitlige varighed af forudgående hiv-behandling var 5,4 år. Genotypeanalyse ved *baseline* af hiv-isolater fra 253 patienter afslørede, at 94 % af patienterne havde hiv 1-resistensmutationer i forbindelse med nukleosid reverse transkriptasehæmmere, 58 % havde mutationer i forbindelse med proteasehæmmere og 48 % havde mutationer i forbindelse med non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere.

Ved uge 24 var den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* i log₁₀ plasmakoncentrationer af hiv 1-RNA-niveauer (DAVG24) -0,03 log₁₀ kopier/ml og -0,61 log₁₀ kopier/ml for placebogruppen og 245 mg tenofoviridisoproxil gruppen ($p < 0,0001$). En statistisk signifikant forskel til gunst for 245 mg tenofoviridisoproxil sås i den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* efter 24 uger (DAVG24) for CD4-celletallet (+13 celler/mm³ for 245 mg tenofoviridisoproxil *versus* -11 celler/mm³ for placebo, p -værdi = 0,0008). Den antivirale respons over for tenofoviridisoproxil holdt sig i 48 uger (DAVG48 var -0,57 log₁₀ kopier/ml, procentdelen af patienter med hiv 1-RNA under 400 eller 50 kopier/ml var henholdsvis 41 % og 18 %). 8 patienter (2 %) behandlet med 245 mg tenofoviridisoproxil udviklede K65R mutationen inden for de første 48 uger.

Den 144-ugers, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede fase af studie GS-99-903 vurderede effekten og sikkerheden af 245 mg tenofoviridisoproxil *versus* stavudin ved anvendelse i kombination med lamivudin og efavirenz hos behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 279 celler/mm³, den gennemsnitlige hiv 1-RNA-plasmakoncentration ved *baseline* var 4,91 log₁₀ kopier/ml, 19 % af patienterne havde symptomatisk hiv 1-infektion og 18 % havde aids. Patienter blev stratificeret efter hiv 1-RNA og CD4-tal ved *baseline*. 43 % af patienterne havde en virusmængde ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml og 39 % havde CD4-celletal på < 200 celler/ml.

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

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

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

Data vedrørende HBV

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Påvisningen af tenofovirdisoproxil's gavnlige effekt på kompenseret og dekompenaseret sygdom er baseret på virologisk, biokemisk og serologisk respons hos voksne med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ kronisk hepatitis B. Behandlede patienter omfattede behandlingsnaive, lamivudinerfarne og adefovirdipivoxilfarne patienter samt patienter med lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistensmutationer ved *baseline*. Der er også blevet påvist gavnlige effekt, baseret på histologisk respons hos kompenserede patienter.

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

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

I begge disse studier var tenofovirdisoproxil signifikant bedre end adefovirdipivoxil med hensyn til det primære virkningsendepunkt, som var komplet respons (defineret som HBV-DNA-niveauer < 400 kopier/ml og en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 points uden forværring af Knodells fibrosescore). Behandlingen med 245 mg tenofovirdisoproxil var også forbundet med signifikant større andele af patienter med HBV-DNA < 400 kopier/ml sammenlignet med behandlingen med 10 mg adefovirdipivoxil. Begge behandlinger producerede lignende resultater med hensyn til histologisk respons (defineret som en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 points uden forværring af Knodells fibrosescore) ved uge 48 (se tabel 3 nedenfor).

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

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

Parameter	Studie 174-0102 (HBeAg negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg positiv)	
	245 mg tenofovirdisoproxil n = 250	10 mg adefovirdipivoxil n = 125	245 mg tenofovirdisoproxil n = 176	10 mg adefovirdipivoxil n = 90
Komplet respons (%)^a	71*	49	67*	12
Histologi Histologisk respons (%) ^b	72	69	74	68

Parameter	Studie 174-0102 (HBeAg negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg positiv)	
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250	10 mg adefovirdipivoxil n = 125	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176	10 mg adefovirdipivoxil n = 90
Median HBV-DNA reduktion fra baseline^c (log ₁₀ kopier/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
HBV-DNA (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Normaliseret ALAT^d	76	77	68*	54
Serologi (%) Tab af HBeAg/serokonversion	n/a	n/a	22/21	18/18
Tab af HBsAg/serokonversion	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Erfaring hos patienter med samtidig hiv-infektion og tidligere erfaring med lamivudin

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

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

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

Erfaring hos patienter med dekomenseret leversygdom ved uge 48 (studie GS-US-174-0108)

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

afbrydelse på grund af en bivirkning og en bekræftet forhøjelse af serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl eller bekræftet serumphosphat på < 2 mg/dl.

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

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

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

Parameter	Studie 174-0108		
	245 mg tenofoviridisoproxil (n = 45)	200 mg emtricitabin/245 mg tenofoviridisoproxil (n = 45)	Entecavir (0.5 mg eller 1 mg) (n = 22)
Tolerabilitetssvigt (permanent seponering af studiemedicin på grund af en bivirkning, der opstod under behandlingen) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Bekræftet forhøjelse af serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl fra baseline eller bekræftet serumphosphat på < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV-DNA n (%) < 400 kopier/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALAT n (%) Normal ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
≥ 2 point reduktion i CPT fra baseline n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Gennemsnitlig ændring fra baseline i CPT-score	-0.8	-0.9	-1.3
Gennemsnitlig ændring fra baseline i MELD-score	-1.8	-2.3	-2.6

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

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

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

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

Erfaring efter 240 uger hos patienter med lamivudin-resistent HBV (studie GS-US-174-0121) Virkningen og sikkerheden af 245 mg tenofoviridisoproxil blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindt studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter (n = 280) med kompenseret leversygdom, viræmi (HBV-DNA \geq 1.000 IE/ml) og genotype-evidens for lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rtL180M). Kun fem patienter havde mutationer med relation til adefovirresistens ved *baseline*. 141 voksne forsøgspersoner blev randomiseret til en behandlingsarm med tenofoviridisoproxil, og 139 voksne forsøgspersoner blev randomiseret til en behandlingsarm med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil. Demografien ved *baseline* var sammenlignelig for de to behandlingsarme: ved *baseline* var 52,5 % af forsøgspersonerne HBeAg-negative, 47,5 % var HBeAg-positive, det gennemsnitlige HBV-DNA-niveau var 6,5 log₁₀ kopier/ml, og det gennemsnitlige ALAT-niveau var 79 E/l.

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

Klinisk resistens

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

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

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

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

ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofoviridisoproxil i disse isolater.

I et pædiatrisk studie (GS-US-174-0115) fik 52 patienter (herunder 6 patienter med lamivudinresistente mutationer ved *baseline*) indledningsvis blindet tenofoviridisoproxil i op til 72 uger, og derefter skiftede 51/52 patienter over til *open-label* tenofoviridisoproxil (tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-gruppen). Genotypeevaluering blev udført for alle patienter i denne gruppe med HBV-DNA > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 6) og uge 72 (n = 5), uge 96 (n = 4), uge 144 (n = 2) samt uge 192 (n = 3). 54 patienter (herunder 2 patienter med lamivudinresistente mutationer ved *baseline*) fik indledningsvist blindet placebobehandling i 72 uger, og 52/54 patienter fik derefter tenofoviridisoproxil (PLB-tenofoviridisoproxil-gruppen). Genotypeevaluering blev udført for alle patienter i denne gruppe med HBV-DNA > 400 kopier/ml ved uge 96 (n = 17), uge 144 (n = 7) og uge 192 (n = 8). Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofoviridisoproxil i disse isolater.

Pædiatrisk population

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

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

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

Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos patienter, der fik behandling med tenofoviridisoproxil, eller stavudin eller zidovudin, var den gennemsnitlige BMD Z-score -1,034 og -0,498 for columna lumbalis og den gennemsnitlige BMD Z-score var henholdsvis -0,471 og -0,386 ved *baseline* for hele kroppen. Gennemsnitlige ændringer ved uge 48 (afslutning af den randomiserede fase) var 0,032 og 0,087 i BMD Z-scoren for columna lumbalis og -0,184 og -0,027 i BMD Z-scoren for hele kroppen for henholdsvis gruppen med tenofoviridisoproxil og gruppen med stavudin eller zidovudin. Den gennemsnitlige hastighed for knogleøgning i columna lumbalis ved uge 48 var sammenlignelig mellem behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. Knogleøgning for hele kroppen var mindre i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil sammenlignet med behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. Én patient behandlet med tenofoviridisoproxil og ingen patienter behandlet med stavudin eller zidovudin havde signifikant (> 4 %) BMD-tab i columna lumbalis ved uge 48. BMD Z-scores faldt med -0,012 for

columna lumbalis og med -0,338 for hele kroppen hos de 64 patienter, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil i 96 uger. BMD Z-score blev ikke justeret for højde og vægt.

I studie GS-US-104-0352 seponerede 4 ud af 89 pædiatriske patienter eksponeret for tenofoviridisoproxil behandlingen som følge af bivirkninger i overensstemmelse med proksimal renal tubulopati (gennemsnitlig eksponering for tenofoviridisoproxil 104 uger).

Kronisk hepatitis B: I studie GS-US-174-0115 blev 106 HBeAg-negative og HBeAg-positive patienter i alderen 12 til < 18 år med kronisk HBV-infektion [HBV-DNA \geq 10⁵ kopier/ml, forhøjet serum-ALAT (\geq 2 x ULN) eller en anamnese med forhøjede serum-ALAT-niveauer i løbet af de seneste 24 måneder] behandlet med tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger. Patienterne skulle være behandlingsnaive med hensyn til tenofoviridisoproxil, men kunne have fået interferon-baserede regimer (> 6 måneder før screening) eller anden anti-HBV nukleosid/nukleotid-behandling (> 16 uger før screening), der ikke indeholdt tenofoviridisoproxil. Ved uge 72 havde i alt 88 % (46/52) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 0 % (0/54) af patienterne i placebogruppen HBV-DNA < 400 kopier/ml. 74 % (26/35) af patienterne i gruppen med tenofoviridisoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 72, sammenlignet med 31 % (13/42) i placebogruppen. Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var sammenligneligt hos nukleos(t)id-naive (n = 20) og nukleos(t)idbehandlede (n = 32) patienter, herunder lamivudin-resistente patienter (n = 6). 95 % af de nukleos(t)id-naive patienter, 84 % af de nukleos(t)idbehandlede patienter og 83 % af de lamivudin-resistente patienter opnåede HBV-DNA < 400 kopier/ml ved uge 72. 31 ud af de 32 nukleos(t)idbehandlede patienter havde tidligere erfaring med lamivudin. Ved uge 72 havde 96 % (27/28) af de immunaktive patienter (HBV-DNA \geq 10⁵ kopier/ml, serum-ALAT > 1,5 x ULN) i gruppen, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil, og 0 % (0/32) af patienterne i placebogruppen HBV-DNA < 400 kopier/ml. 75 % (21/28) af de immunaktive patienter i tenofoviridisoproxil-gruppen havde normal ALAT ved uge 72, sammenlignet med 34 % (11/32) i placebogruppen.

Efter 72 uger med blindet randomiseret behandling kunne hver patient skifte til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil op til uge 192. Efter uge 72 blev virologisk suppression opretholdt hos de patienter, som fik dobbeltblindet tenofoviridisoproxil efterfulgt af *open-label* tenofoviridisoproxil (tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-gruppen): 86,5 % (45/52) af patienterne i tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-gruppen havde HBV-DNA < 400 kopier/ml ved uge 192. Blandt de patienter, som fik placebo i den dobbeltblinde periode, steg andelen af patienter med HBV-DNA < 400 kopier/ml skarpt efter påbegyndelse af behandling med *open-label* tenofoviridisoproxil (PLB-tenofoviridisoproxil-gruppen): 74,1 % (40/54) af patienterne i PLB-tenofoviridisoproxil-gruppen havde HBV-DNA < 400 kopier/ml ved uge 192. Andelen af patienter med ALAT-normalisering ved uge 192 i tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-gruppen var 75,8 % (25/33) blandt de patienter, som var HBeAg-positive ved *baseline*, og 100,0 % (2 af 2 patienter) blandt dem, der var HBeAg-negative ved *baseline*. Sammenlignelige procentdele af patienterne i tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil- og PLB-tenofoviridisoproxil-grupperne (henholdsvis 37,5 % og 41,7 %) oplevede serokonversion til anti-HBe indtil uge 192.

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

Tabel 8: Vurdering af knoglemineraltæthed ved *baseline*, uge 72 og uge 192

	<i>Baseline</i>		Uge 72		Uge 192	
	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-score ^a for columna lumbalis	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-score ^a for columna lumbalis fra <i>baseline</i>	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-score ^a for hele kroppen	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Gennemsnitlig (SD) ændring af BMD Z-score ^a for hele kroppen fra <i>baseline</i>	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Mindst 6 % fald i BMD for columna lumbalis ^b	NA	NA	1,9 % (1 patient)	0 %	3,8 % (2 patienter)	3,7 % (2 patienter)
Mindst 6 % fald i BMD for hele kroppen ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 patient)
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for columna lumbalis	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for hele kroppen	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = *not applicable* - ikke relevant

^a BMD Z-score ikke justeret for højde og vægt

^b Primært sikkerhedsendepunkt indtil uge 72

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

Absorption

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

Fordeling

Efter intravenøs indgivelse blev steady-state distributionsvolumenet af tenofovir vurderet til at være ca. 800 ml/kg. Efter oral indgivelse af tenofoviridisoproxil fordeles tenofovir til de fleste væv, hvor de højeste koncentrationer forekommer i nyrer, lever og tarmindehold (prækliniske studier). *In vitro*-proteinbinding af tenofovir til plasma- eller serumprotein var under henholdsvis 0,7 og 7,2 % gennem tenofovirs koncentrationsområde 0,01 til 25 µg/ml.

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Linearitet/non-linearitet

Tenofovirs farmakokinetik var uafhængig af tenofoviridisoproxildosis gennem dosisområdet 75 – 600 mg og påvirkedes ikke af gentagen dosering på noget som helst dosisniveau.

Alder

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

Køn

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

Etnisk oprindelse

Farmakokinetik er ikke blevet specifikt undersøgt hos forskellige etniske grupper.

Pædiatrisk population

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

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

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

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

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

Nedsat leverfunktion

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

Intracellulær farmakokinetik

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Povidon
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Lactosemonohydrat
Hypromellose
Titandioxid
Triacetin
Indigotin

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Holdbarhed efter første åbning: 60 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-tabletbeholder med et børnesikret polypropylenlåg og varmeinduceret forsegling (med aluminiumsfolie).

Tabletbeholderen indeholder 30 filmovertrukne tabletter sammen med et silicagel-tørremiddel (i en separat beholder).

Fås i følgende pakningsstørrelser:

Pakning indeholdende 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter og pakning indeholdende 90 (3 tabletbeholdere med hver 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Beholderen åbnes ved at trykke det børnesikrede låg ned, mens der drejes mod uret.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1127/001

EU/1/16/1127/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. september 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

Lægemidlets trykte indlægsseddel skal indeholde navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

• Risikostyringsplan (RMP)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal sikre sig, at alle læger, der forventes at udskrive/anvende Tenofovir disoproxil Zentiva til voksne og/eller pædiatriske patienter forsynes med en uddannelsespakke til læger, der indeholder produktresuméet og en passende uddannelsesbrochure, som beskrevet nedenfor:

- Hiv renal uddannelsesbrochure, herunder lineal med to skalaer til beregning af kreatinin-*clearance*

- HBV renal uddannelsesbrochure, herunder lineal med to skalaer til beregning af kreatinin-*clearance*
- Hiv unge uddannelsesbrochure
- HBV unge uddannelsesbrochure

Hiv og HBV renale uddannelsesbrochurer bør indeholde de følgende nøglebeskeder:

- At der er en øget risiko for nyresygdom hos hiv- og HBV-inficerede patienter forbundet med tenofovirdisoproxilfumarat-indeholdende præparater, såsom Tenofovir disoproxil Zentiva
- At Tenofovir disoproxil Zentiva kun bør bruges til patienter med nedsat nyrefunktion, hvis de potentielle fordele ved behandlingen anses for at veje tungere end de potentielle risici
- Vigtigheden af daglig dosisjustering af doseringsintervallet ved anvendelse af Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg fillovertrukne tabletter hos voksne patienter med kreatinin-*clearance* på 30-49 ml/min
- At for voksne med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatinin-*clearance* <30 ml/min) og hæmodialysepatienter, til hvem der ikke kan anvendes tilstrækkelige dosisjusteringer med dette produkt på grund af manglende alternative tabletstyrker, er anvendelsen i denne patientgruppe ikke anbefalet. Hvis der ikke er alternativ behandling tilgængelig, kan Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg fillovertrukne tabletter anvendes med forlængede doseringsintervaller
- Daglig dosisjustering ved anvendelse af Tenofovir disoproxil Zentiva 33 mg/g granulat anbefales til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatinin-*clearance* < 30 ml/min). For patienter, der ikke kan tage granulat, og til hvem der ikke er alternativ behandling tilgængelig, kan Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg fillovertrukne tabletter anvendes med forlængede doseringsintervaller
- Daglig dosisjustering anbefales ved brug af anden egnet formulering af tenofovir disoproxil 33 mg/g granulat (tjek tilgængelighed) for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-*clearance* < 30 ml/min). For patienter, der ikke kan bruge granulatformulering og uden alternativ behandling til rådighed, kan forlængede dosisintervaller af Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg fillovertrukne tabletter bruges
- At brugen af Tenofovir disoproxil Zentiva bør undgås med samtidig eller nylig brug af nefrotoksiske lægemidler. Hvis Tenofovir disoproxil Zentiva bruges samtidig med nefrotoksiske lægemidler, skal nyrefunktionen nøje monitoreres i henhold til det anbefalede skema
- At patienterne bør have deres nyrefunktion ved baseline vurderet, før behandling med Tenofovir disoproxil Zentiva initieres
- Vigtigheden af regelmæssig monitorering af nyrefunktionen i løbet af behandling med Tenofovir disoproxil Zentiva
- Anbefalet skema for monitorering af nyrefunktion, med hensyntagen til tilstedeværelsen eller fraværet af yderligere risikofaktorer for nedsat nyrefunktion
- At hvis serumphosphat er < 1,5 mg/dl eller kreatinin-*clearance* reduceres til < 50 ml/min under behandlingen, bør nyrefunktionen revurderes inden for en uge. Hvis kreatinin-*clearance* bekræftes som < 50 ml/min, eller serumphosphat falder til < 1,0 mg/dl, bør det overvejes at afbryde behandling med Tenofovir disoproxil Zentiva. Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med Tenofovir disoproxil Zentiva i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager.
- Brugsanvisning for lineal med to skalaer til beregning af kreatinin-*clearance*

Hiv og HBV unge uddannelsesbrochurer bør indeholde de følgende nøglebeskeder:

- At der anbefales en multidisciplinær fremgangsmåde for behandlingen af pædiatriske patienter
- At der er en øget risiko for nyresygdom hos hiv- og HBV-inficerede patienter forbundet med tenofovirdisoproxilfumarat-indeholdende præparater, såsom Tenofovir disoproxil Zentiva
- At Tenofovir disoproxil Zentiva ikke anbefales til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion
- At brugen af Tenofovir disoproxil Zentiva bør undgås med samtidig eller nylig brug af nefrotoksiske lægemidler. Hvis Tenofovir disoproxil Zentiva bruges samtidig med nefrotoksiske lægemidler, skal nyrefunktionen nøje monitoreres i henhold til det anbefalede skema.
- At patienterne bør have deres nyrefunktion ved baseline vurderet, før behandling med Tenofovir disoproxil Zentiva initieres

- Vigtigheden af regelmæssig monitorering af nyrefunktionen i løbet af behandling med Tenofovir disoproxil Zentiva
- Anbefalet skema for monitorering af nyrefunktion, med hensyntagen til tilstedeværelsen eller fraværet af yderligere risikofaktorer for nedsat nyrefunktion
- At hvis serumphosphat bekræftes til at være $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) hos unge patienter, der får tenofovirdisoproxilfumarat, skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge.
- Hvis nyreabnormiteter påvises eller mistænkes, skal konsultation med en nefrolog foretages for at overveje at afbryde behandlingen med Tenofovir disoproxil Zentiva. Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med Tenofovir disoproxil Zentiva i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager.
- At Tenofovir disoproxil Zentiva kan forårsage en reduktion i BMD og virkningerne af ændringer i BMD associeret med Tenofovir disoproxil Zentiva på knoglesundheden på længere sigt og fremtidig frakturrisiko ikke kendes på nuværende tidspunkt hos unge patienter
- At hvis knogleabnormiteter påvises eller mistænkes, skal konsultation med en endokrinolog og/eller en nefrolog foretages.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

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

Etiket til tabletkholder og ydre pakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmovertrukne tabletter
Tenofovirdisoproxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 245 mg tenofovirdisoproxil (som fosfat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter.
90 (3 tabletkholdere med hver 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Anvendes inden for 60 dage efter første åbning. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.
Dato for åbning: [kun på den ydre emballage]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Tenofovir disoproxil Zentiva [kun på den ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [kun på den ydre emballage]

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: [kun på den ydre emballage]
SN: [kun på den ydre emballage]
NN: [kun på den ydre emballage]

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmovertrukne tabletter Tenofovirdisoproxil

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

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

Oversigt over indlægssedlen

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

Hvis Tenofovir disoproxil Zentiva er ordineret til dit barn, bedes du bemærke, at alle oplysninger i indlægssedlen er henvendt til dit barn (i dette tilfælde bedes du læse „Dit barn“ i stedet for „du“).

1. Virkning og anvendelse

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

Tenofovir disoproxil Zentiva anvendes til behandling af infektion med hiv (humant immundefektvirus). Tabletterne er egnede til:

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

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

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

Du behøver ikke nødvendigvis have hiv for at blive behandlet med Tenofovir disoproxil Zentiva for HBV.

Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion. Mens du tager Tenofovir disoproxil Zentiva, kan du stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion. Du kan også give hiv og HBV, så det er vigtigt at tage forholdsregler for at undgå at smitte andre.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tenofovir disoproxil Zentiva

Tag ikke Tenofovir disoproxil Zentiva

- **Hvis du er allergisk** over for tenofovir, tenofovirdisoproxilphosphat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tenofovir disoproxil Zentiva (angivet i punkt 6).

Hvis dette gælder for dig, **skal du omgående fortælle din læge det og lade være med at tage Tenofovir disoproxil Zentiva.**

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Tenofovir disoproxil Zentiva.

- **Tag forholdsregler for at undgå at smitte andre.** Du kan stadig smitte andre med hiv, selvom du tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer. Tenofovir disoproxil Zentiva nedsætter ikke risikoen for at smitte andre med HBV ved seksuel kontakt eller med inficeret blod. Du skal fortsat tage forholdsregler for at undgå dette.
- **Kontakt lægen eller apotekspersonalet hvis du tidligere har haft nyresygdomme, eller hvis undersøgelser har vist, at du har nyreproblemer.** Tenofovir disoproxil Zentiva bør ikke gives til unge med eksisterende nyreproblemer. Før du påbegynder behandlingen, kan din læge bestille blodprøver for at bedømme din nyrefunktion. Tenofovir disoproxil Zentiva kan have indvirkning på dine nyrer under behandlingen. Din læge kan bestille blodprøver under behandlingen for at overvåge, hvordan dine nyrer fungerer. Hvis du er voksen, kan din læge måske råde dig til at tage tabletterne mindre hyppigt. Tag ikke mindre end den ordinerede dosis, medmindre din læge har sagt, at du skal gøre det.

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

- **Knogleproblemer.** Nogle af de voksne hiv-patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Varigheden af kombinationsbehandlingen, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar, samt (over)vægt (højere Body Mass Index (BMI)). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær kan være tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du fortælle det til din læge.

Knogleproblemer (som nogle gange resulterer i knoglebrud) kan også forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler) (se pkt. 4, Bivirkninger).

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

Tenofovir disoproxil Zentiva. Hvis du bemærker tegn på betændelse eller infektion, **skal du omgående fortælle din læge det.**

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

- **Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du er over 65 år.** Tenofovir disoproxil Zentiva er ikke undersøgt hos patienter over 65 år. Hvis du er over 65 år og får ordineret Tenofovir disoproxil Zentiva, vil din læge overvåge dig nøje.

Børn og unge

Tenofovir disoproxil Zentiva er egnet til:

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

Tenofovir disoproxil Zentiva er ikke egnet til de følgende grupper:

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

Se punkt 3, Sådan skal du tage Tenofovir disoproxil Zentiva, for dosering.

Brug af anden medicin sammen med Tenofovir disoproxil Zentiva

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

- **Du skal fortsætte med at tage al din medicin mod hiv-infektion,** som er ordineret af din læge, når du påbegynder behandlingen med Tenofovir disoproxil Zentiva, hvis du har både HBV og hiv.
- **Tag ikke Tenofovir disoproxil Zentiva,** hvis du allerede tager anden medicin, der indeholder tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid. Tag ikke Tenofovir disoproxil Zentiva sammen med medicin, der indeholder adefovirdipivoxil (medicin, der anvendes til at behandle kronisk hepatitis B).
- **Det er meget vigtigt at fortælle din læge det, hvis du tager anden medicin, som kan skade dine nyrer.**

Det kan f.eks. være:

- aminoglykosider, pentamidin eller vancomycin (mod bakteriel infektion)
 - amphotericin B (mod svampeinfektion)
 - foscarnet, ganciclovir eller cidofovir (mod virusinfektion)
 - interleukin-2 (til behandling af kræft)
 - adefovirdipivoxil (mod HBV)
 - tacrolimus (for undertrykkelse af immunsystemet)
 - non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er, til at lindre knogle- eller muskelsmerter)
- **Anden medicin, som indeholder didanosin (mod hiv-infektion):** Hvis du tager Tenofovir disoproxil Zentiva sammen med anden antiviral medicin, som indeholder didanosin, kan det øge indholdet af didanosin i blodet og reducere CD4-celletallet. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af betændelse i bygspejtkirtlen og laktatacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der somme tider har medført dødsfald, når medicin, der indeholder tenofovirdisoproxil og didanosin, blev indtaget

samtidigt. Din læge vil nøje tage stilling til, om det er nødvendigt at behandle dig med kombinationer af tenofovir og didanosin.

- **Det er også vigtigt at fortælle din læge**, hvis du får ledipasvir/sofosbuvir eller sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir til behandling af hepatitis C-infektion.

Brug af Tenofovir disoproxil Zentiva sammen med mad og drikke

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

Graviditet og amning

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

- **Du må ikke tage Tenofovir disoproxil Zentiva under graviditeten**, medmindre du specifikt har drøftet dette med din læge. Selvom der foreligger begrænsede kliniske data om brug af Tenofovir disoproxil Zentiva hos gravide, anvendes Tenofovir disoproxil Zentiva normalt ikke, medmindre det er absolut nødvendigt.
- **Undgå at blive gravid** under behandling med Tenofovir disoproxil Zentiva. Du skal anvende en effektiv præventionsmetode for at undgå at blive gravid.
- **Hvis du bliver gravid** eller planlægger at blive gravid, skal du kontakte din læge for at drøfte de potentielle fordele og risici, som din antiretrovirale behandling indebærer for dig og dit barn.
- **Hvis du har taget Tenofovir disoproxil Zentiva** under din graviditet, kan lægen anmode om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling.
- For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod hiv risikoen ved bivirkningerne.
- **Du må ikke amme, mens du er i behandling med Tenofovir disoproxil Zentiva**, fordi det aktive stof i denne medicin udskilles i mælken hos mennesker.
- Hvis du er en kvinde med hiv eller HBV, må du ikke amme for at undgå at smitte barnet via mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Tenofovir disoproxil Zentiva indeholder lactosemonohydrat

Hvis du ikke kan tåle laktose eller, hvis der er andre former for sukker, som du ikke kan tåle, **skal du tale med din læge, før du tager Tenofovir disoproxil Zentiva.**

3. Sådan skal du tage Tenofovir disoproxil Zentiva

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

Den anbefalede dosis er:

- **Voksne:** 1 tablet en gang dagligt med mad (for eksempel et måltid eller et mellemmåltid).

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

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

- **Tag altid den dosis, din læge har anbefalet** for at sikre, at medicinen er så effektiv som muligt og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. Du må ikke ændre din dosis, medmindre du har fået besked på det af din læge.
- **Hvis du er voksen og har problemer med dine nyrer**, kan din læge råde dig til at tage Tenofovir disoproxil Zentiva mindre hyppigt.
- Hvis du har HBV, kan din læge tilbyde dig en hiv-test for at se, om du har både HBV og hiv.

Du bedes læse indlægssedlerne til den anden retrovirale medicin, som du behandles med, for at få vejledning i at indtage medicinen korrekt.

Hvis du har taget for mange Tenofovir disoproxil Zentiva

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

Hvis du har glemt at tage Tenofovir disoproxil Zentiva

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

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

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

Hvis du holder op med at tage Tenofovir disoproxil Zentiva

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

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

- Tal med din læge, før du holder op med at tage Tenofovir disoproxil Zentiva, uanset årsagen, især hvis du oplever bivirkninger eller har en anden sygdom.

- Bemærker du nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, skal du omgående oplyse din læge herom, især hvis det drejer sig om symptomer, som du normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.
- Kontakt din læge, før du igen begynder at tage Tenofovir disoproxil Zentiva.

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

4. Bivirkninger

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

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger: Kontakt din læge omgående

Laktacidose (overskud af mælkesyre i blodet) er en sjælden (kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 personer), men alvorlig bivirkning, som kan være dødelig. Følgende bivirkninger kan være tegn på laktacidose:

- dyb, hurtig vejrtrækning
- døsighed
- kvalme, opkastning og mavesmerter

Hvis du tror, at du **har laktacidose, skal du omgående kontakte din læge.**

Andre alvorlige bivirkninger

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

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

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

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

Hvis du tror, at du **har nogle af disse alvorlige bivirkninger, skal du kontakte din læge.**

Hyppigste bivirkninger

Følgende bivirkninger er **meget almindelige** (kan opstå hos mere end 10 ud af 100 personer):

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

Prøver kan også vise:

- fald i fosfat i blodet.

Andre mulige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **almindelige** (kan opstå hos op til 1 ud af 10 personer):

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

Prøver kan også vise:

- leverproblemer.

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

- nedbrydning af muskelvæv, smerter eller svaghed i musklerne.

Prøver kan også vise:

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

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

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

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

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Anvendes inden for 60 dage efter første åbning. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tenofovir disoproxil Zentiva indeholder:

- Aktivt stof: tenofovir. En tablet indeholder tenofovirdisoproxilphosphat (svarende til 245 mg tenofovirdisoproxil).
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellose, povidon, magnesiumstearat.
Filmovertræk: lactosemonohydrat, hypromellose, titandioxid, triacetin, indigotin.

Udseende og pakningsstørrelser

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmovertrukne tabletter er lyseblå, aflange filmovertrukne tabletter, der måler ca. 17,2 x 8,2 mm.

Der findes følgende pakningsstørrelser:

Pakning med 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter og 3 tabletbeholdere med hver 30 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Beholderen åbnes ved at trykke det børnesikrede låg ned, mens det drejes mod uret.

Hver tabletbeholder indeholder silicagel-tørremiddel, der skal blive i tabletbeholderen, for at beskytte dine tabletter. Silicagel-tørremidlet er i en separat beholder og må ikke sluges.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

eller

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

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

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

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

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021.304.7597
zentivaRO@zentiva.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.