

**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 og vedvarende forhøjede ALAT-niveauer i serum eller histologiske tegn på moderat til svær inflammation og/eller fibrose. Med hensyn til beslutning om initiering af behandling af pædiatriske patienter se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1.

## 4.2 Dosering og administration

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

### Dosering

#### *Hiv 1 og kronisk hepatitis B*

*Voksne og unge i alderen 12 til < 18 år, der vejer  $\geq 35$  kg*

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.

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

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

### Behandlingens varighed for voksne og unge patienter med kronisk hepatitis B

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

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

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

#### *Pædiatrisk population*

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

Tenofovir disoproxil's sikkerhed og virkning hos hiv 1-inficerede børn eller børn med kronisk hepatitis B under 2 år 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*

##### *Ældre*

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

##### *Nedsat nyrefunktion*

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

##### *Voksne*

Der er begrænsede data om sikkerhed og virkning af tenofovirdisoproxil hos voksne patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min), og langtidssikkerhedsdata er ikke blevet evalueret for let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 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 (kreatininclearance 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 (kreatininclearance 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 (kreatininclearance < 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 med 245 mg filmovertrukne tabletter 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. dag efter afslutning af en hæmodialyse-session\*.

Disse justeringer af doseringsintervallet er ikke blevet bekræftet i kliniske studier. Simuleringer antyder, at forlænget doseringsinterval med Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmovertrukne tabletter 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 kreatininclearance < 10 ml/min.

#### Pædiatrisk population

Anvendelsen af tenofovirdisoproxil 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 tabletten 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-antistoftest før start af behandlingen med tenofovirdisoproxil (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.

#### *Hepatitis B*

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

#### Samtidig administration af andre lægemidler

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

### Trestofsbehandling med nukleosider/nukleotider

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

### Påvirkning af nyrer og knogler hos den voksne population

#### *Påvirkning af nyrer*

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

#### *Nyremonitorering*

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

#### *Nyrebehandling*

Hvis serumphosphat er  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance er faldende til  $< 50$  ml/min hos voksne patienter, der får tenofoviridisoproxil, 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 seponere behandlingen med tenofoviridisoproxil hos voksne patienter med kreatininclearance på  $< 50$  ml/min eller fald i serumphosphat til  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l). Det bør også overvejes at seponere behandlingen med tenofoviridisoproxil i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager.

#### *Samtidig administration og risiko for nyretoksicitet*

Brug af tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil og nefrotoksiske lægemidler er uundgåelig, skal nyrefunktionen monitoreres ugentligt.

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

En større risiko for nedsat nyrefunktion er blevet rapporteret hos patienter, der fik tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil sammen med en boostet proteasehæmmer evalueres nøje.

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

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

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

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

### *Påvirkning af knogler*

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

Tenofoviridisoproxil kan også forårsage en reduktion i knoglemineraltæthed (BMD). I et 144-ugers kontrolleret, klinisk studie (GS-99-903) med hiv-inficerede patienter, som sammenlignede tenofoviridisoproxil med stavudin i kombination med lamivudin og efavirenz hos antiretroviral-naive voksne patienter, sås små reduktioner i 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 tenofoviridisoproxil. 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 dette studie.

I andre studier (prospektive studier og tværsnitstudier) sås de mest udtalte reduktioner i BMD hos patienter, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil som del af et regime indeholdende en boostet proteasehæmmer. I betragtning af knogleabnormiteter forbundet med tenofoviridisoproxil og begrænsningerne af langtidsdata vedrørende tenofoviridisoproxils virkning på knoglesundhed og frakturrisiko, bør alternative behandlingsregimer generelt overvejes til patienter med osteoporose med høj risiko for frakturer.

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

### Påvirkning af nyrer og knogler hos den pædiatriske population

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

### *Påvirkning af nyrer*

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

### *Nyremonitorering*

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

### *Nyrebehandling*

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

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

### *Samtidig administration og risiko for nyretoksicitet*

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

### *Nedsat nyrefunktion*

Anvendelsen af 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.

### *Påvirkning af knogler*

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 er uvis (se pkt. 5.1).

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

### Leversygdom

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

Der er begrænsede data om sikkerhed og virkning hos HBV-inficerede patienter med dekompenseret 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-eksacerbation 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 eksacerbation efter behandlingen kan føre til hepatisk dekomensation.

En opblussen af leversygdommen er særligt alvorlig og nogle gange letal hos patienter med dekompenseret 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 seponere 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 tenofovirdisoproxil og ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir øger plasmakoncentrationen af tenofovir, især ved brug af et hiv-regime, der indeholder tenofovirdisoproxil og en farmakokinetisk booster (ritonavir eller cobicistat). Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og en farmakokinetisk booster er ikke klarlagt. De potentielle risici og fordele ved samtidig administration af ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil og en boostet hiv-proteasehæmmer bør overvåges for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil.

### Vægt og metaboliske parametre

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

### Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad; dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller 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.

### Hjælpestoffer

Tenofovir disoproxil Zentiva indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

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

### Samtidig brug anbefales ikke

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

Tenofovir disoproxil Zentiva bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil.

### *Didanosin*

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

Brug af 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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale lægemidler</b>		
<b>Proteasehæmmere</b>		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d./245 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 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 <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 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 <sub>min</sub> : ↑ 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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
<b>NRTIer</b>		
Didanosin	Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60 % stigning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).  Øget systemisk eksponering for didanosin kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig administration af 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. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofoviridisoproxil er blevet sat i forbindelse med rapporter om en høj forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion.
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Tenofoviridisoproxil bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoxil (se pkt. 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
<b>Antivirale midler mod hepatitis C-virus</b>		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C <sub>max</sub> : ↑ 68 % C <sub>min</sub> : ↑ 118 %  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42 %  Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63 %  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45 %  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47 % C <sub>min</sub> : ↑ 47 %	Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/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).

<b>Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)</b>	<b>Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil</b>
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.) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C<sub>max</sub>: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C<sub>max</sub>: ↑ 64 % C<sub>min</sub>: ↑ 59 %</p>	<p>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.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4)</p>

<b>Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)</b>	<b>Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil</b>
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C<sub>max</sub>: ↓ 34 % C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C<sub>max</sub>: ↑ 79 % C<sub>min</sub>: ↑ 163 %</p>	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan medføre forstærkede bivirkninger af tenofovirdisoproxil, 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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 %</p>	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).



<b>Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)</b>	<b>Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil</b>
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C<sub>max</sub>: ↑ 61 % C<sub>min</sub>: ↑ 115 %</p>	<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).</p>

<b>Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)</b>	<b>Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil</b>
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af 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>

<b>Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)</b>	<b>Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil</b>
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<sub>max</sub>: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24 % C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 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>

<b>Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)</b>	<b>Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil</b>
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<sub>max</sub>: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42 % C<sub>min</sub>: ↔</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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↑ 46 % C<sub>min</sub>: ↑ 70 %</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).

<b>Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)</b>	<b>Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil</b>
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir idisoproxil (600 mg/200mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 38 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C <sub>max</sub> : ↓ 47 % C <sub>min</sub> : ↓ 57 %  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C <sub>max</sub> : ↑ 77 % C <sub>min</sub> : ↑ 121 %	Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz forventes at reducere plasmakoncentrationen af velpatasvir. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz-indeholdende regimer frarådes.

<b>Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)</b>	<b>Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil</b>
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↑ 44 % C<sub>min</sub>: ↑ 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).

<b>Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)</b>	<b>Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxicaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p><b>Sofosbuvir:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: N/A</p> <p><b>GS-331007<sup>2</sup>:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p><b>Velpatasvir:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Voxicaprevir:</b> AUC: ↑ 143 % C<sub>max</sub>: ↑ 72 % C<sub>min</sub>: ↑ 300 %</p> <p><b>Darunavir:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p><b>Ritonavir:</b> AUC: ↑ 45 % C<sub>max</sub>: ↑ 60 % C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Emtricitabin:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofovir:</b> AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 48 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxicaprevir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voxicaprevir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>



Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	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 <sub>max</sub> : ↓ 19 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 %  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % C <sub>min</sub> : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.

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

<sup>2</sup> Den primære cirkulerende sofosbuvirmetabolit.

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

#### Studier, der blev udført med andre lægemidler

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

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 graviditetsudfald) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med tenofovirdisoproxil.

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

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

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

### Amning

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

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

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

### Fertilitet

Der er begrænsede kliniske data hvad angår virkningen af tenofovirdisoproxil på fertilitet. Dyrestudier 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 nedsat nyrefunktion, nyresvigt og ikke almindeligt forekommende hændelser af proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom), som nogle gange kan medføre knogleabnormiteter (i sjældne tilfælde er det rapporteret som medvirkende årsag til frakturer). Nyrefunktionen bør monitoreres hos patienter, som får Tenofovir disoproxil 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 lette til moderate gastrointestinale symptomer. Ca. 1 % af de tenofovirdisoproxil-behandlede voksne patienter ophørte med behandlingen på grund af gastrointestinale symptomer.

*Hepatitis B:* Ca. 1/4 af patienterne kan forventes at få bivirkninger i forbindelse med behandling med tenofovirdisoproxil; de fleste af dem er lette. 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:* Vurdering af bivirkningsdata 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 tenofoviridisoproxil. Efter en indledende reduktion på ca. -4,9 ml/min (ved anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) henholdsvis -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (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 tenofoviridisoproxil, -1,41 ml/min pr. år (ved anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) henholdsvis -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pr. år (ved anvendelse af MDRD-ligningen).

*Patienter med dekomenseret leversygdom:* Sikkerhedsprofilen for tenofoviridisoproxil hos patienter med dekomenseret 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 seponerede 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. 13 % (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 bivirkninger (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 hyppighed. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) eller sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ).

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

Hyppighed	Tenofoviridisoproxil
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Meget almindelig:	hypofosfatæmi <sup>1</sup>
Ikke almindelig:	hypokaliæmi <sup>1</sup>
Sjælden:	laktacidose
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig:	svimmelhed
Almindelig:	hovedpine
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig:	diarré, opkastning, kvalme
Almindelig:	abdominalsmærter, abdominal distension, flatulens
Ikke almindelig:	pancreatitis

<b>Hyppeghed</b>	<b>Tenofovirdisoproxil</b>
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Almindelig:	forhøjede aminotransferaser
Sjælden:	steatosis hepatis, hepatitis
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Meget almindelig:	udslæt
Sjælden:	angioødem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Ikke almindelig:	rabdomyolyse <sup>1</sup> , muskelsvækkelse <sup>1</sup>
Sjælden:	osteomalaci (manifesterer sig som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) <sup>1,2</sup> , myopati <sup>1</sup>
<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) <sup>2</sup> , nefrogen diabetes insipidus
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Meget almindelig:	asteni
Almindelig:	træthed

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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. Hyppeghedskategorien '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 kreatininclearance 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).

##### Laktacidose

Der er rapporteret tilfælde af laktacidose med tenofovirdisoproxil alene eller i kombination med andre antiretrovirale midler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom patienter med dekomenseret leversygdom, eller patienter der får samtidige lægemidler, der vides at inducere laktacidose, har en større risiko for at få svær laktacidose under behandling med tenofovirdisoproxil, herunder med letal udgang.

#### *Hiv 1:*

##### Metaboliske parametre

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

##### Immunreaktiveringssyndrom

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

### Osteonekrose

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

### *Hepatitis B:*

#### Hepatitis-eksacerbationer under behandlingen

I studier med nukleosid-naive patienter forekom der efter behandlingsstart stigninger i ALAT > 10 gange ULN (øvre grænse af normalværdien) og > 2 gange *baseline* hos 2,6 % af de tenofoviridisoproxil-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-resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofoviridisoproxil, lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo. Hos hiv 1-inficerede børn var BMD Z-resultater hos forsøgspersoner, der skiftede til tenofoviridisoproxil, lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som bibeholdt deres stavudin- eller zidovudin-holdige behandlinger (se pkt. 4.4 og 5.1).

I studie GS-US-104-0352 seponerede 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofoviridisoproxil (median tenofoviridisoproxil-eksponering 331 uger), studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofoviridisoproxil (gennemsnitlig eksponering for tenofoviridisoproxil 331 uger). Syv patienter havde en estimeret glomerulær filtreringshastighed (GFR) mellem 70 og 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Blandt dem oplevede tre patienter en klinisk betydningsfuld reduktion i estimeret GFR, som bedredes efter seponering af tenofoviridisoproxil.

#### *Kronisk hepatitis B*

Vurderingen af bivirkninger er baseret på et randomiseret studie (studie GS-US-174-0115) med 106 unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kronisk hepatitis B, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger, og på et randomiseret studie (studie GS-US-174-0144) med 89 patienter med kronisk hepatitis B (i alderen 2 til < 12 år), der blev behandlet med tenofoviridisoproxil (n = 60) eller placebo (n = 29) i 48 uger. De observerede bivirkninger hos pædiatriske 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 pædiatriske patienter i alderen 2 til < 18 år. BMD Z-resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofoviridisoproxil, var lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

## Andre særlige populationer

### *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 (se pkt. 4.4).

### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Da tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil 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. Tenofovir disoproxil 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. Tenofovir diphosphat 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). Tenofovir diphosphat hæmmer hiv 1-reverse-transkriptase og HBV-polymerase ved direkte bindingskonkurrence med det naturlige deoxyribonukleotidsubstrat og - efter indføjelse i DNA - ved DNA-kædeblokering. Tenofovir diphosphat er en svag hæmmer af de cellulære polymeraser  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\gamma$ . 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 1IIIB, er 1 - 6  $\mu\text{mol/l}$  ved lymfoide cellelinjer 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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil i 24 uger. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 427 celler/mm<sup>3</sup>, den gennemsnitlige hiv 1-RNA-plasmakoncentration ved *baseline* var 3,4 log<sub>10</sub> kopier/ml (78 % af patienterne havde en virusmængde på < 5.000 kopier/ml) og den gennemsnitlige varighed af forudgående hiv-behandling var 5,4 år. Genotypeanalyse ved *baseline* af hiv-isolater fra 253 patienter afslørede, at 94 % af patienterne havde hiv 1-resistensmutationer i forbindelse med nukleosid reverse transkriptasehæmmere, 58 % havde mutationer i forbindelse med proteasehæmmere og 48 % havde mutationer i forbindelse med non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere.

Ved uge 24 var den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* i log<sub>10</sub> plasmakoncentrationer af hiv 1-RNA-niveauer (DAVG24) -0,03 log<sub>10</sub> kopier/ml og -0,61 log<sub>10</sub> kopier/ml for placebogruppen og 245 mg tenofovirdisoproxil gruppen ( $p < 0,0001$ ). En statistisk signifikant forskel til gunst for 245 mg tenofovirdisoproxil sås i den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* efter 24 uger (DAVG24) for CD4-celletallet (+13 celler/mm<sup>3</sup> for 245 mg tenofovirdisoproxil *versus* -11 celler/mm<sup>3</sup> for placebo,  $p$ -værdi = 0,0008). Den antivirale respons over for tenofovirdisoproxil holdt sig i 48 uger (DAVG48 var -0,57 log<sub>10</sub> 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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil *versus* stavudin ved anvendelse i kombination med lamivudin og efavirenz hos behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 279 celler/mm<sup>3</sup>, den gennemsnitlige hiv 1-RNA-plasmakoncentration ved *baseline* var 4,91 log<sub>10</sub> 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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil-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 log<sub>10</sub> kopier/ml; +169 og 167 celler/mm<sup>3</sup> i henholdsvis 245 mg tenofovirdisoproxil og stavudin gruppen). I uge 144 af behandlingen forblev den gennemsnitlige ændring fra *baseline* næsten ens i begge behandlingsgrupper (-3,07 og -3,03 log<sub>10</sub> kopier/ml; +263 og +283 celler/mm<sup>3</sup> i henholdsvis 245 mg tenofovirdisoproxil-gruppen og stavudingruppen). En konsistent respons på behandling med 245 mg tenofovirdisoproxil 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 armen 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 tenofoviridisoproxil-resistens (se *Klinisk virkning og sikkerhed*). I cellebaserede analyser 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 tenofoviridisoproxils gavnlige effekt på kompenseret og dekomenseret sygdom er baseret på virologisk, biokemisk og serologisk respons hos voksne med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ kronisk hepatitis B. Behandlede patienter omfattede behandlingsnaive, lamivudinerfarne og adefovirdipivoxilerfarne patienter samt patienter med lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistensmutationer ved *baseline*. Der er også blevet påvist gavnlig 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 tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil 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 point uden forværring af Knodells fibrosescore). Behandlingen med 245 mg tenofoviridisoproxil 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 point 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 tenofoviridisoproxil-gruppen, der havde normaliseret ALAT og opnået tab af HBsAg ved uge 48 end i adefovirdipivoxil-gruppen (se tabel 3 nedenfor).



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

Parameter	Studie 174-0102 (HBeAg negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg positiv)	
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250	10 mg adefovirdipivoxil n = 125	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176	10 mg adefovirdipivoxil n = 90
<b>Komplet respons (%)</b> <sup>a</sup>	71*	49	67*	12
<b>Histologi</b> Histologisk respons (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Median HBV-DNA reduktion fra baseline</b> <sup>c</sup> (log <sub>10</sub> kopier/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV-DNA (%)</b> < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALAT (%)</b> Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologi (%)</b> 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.

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

<sup>b</sup> Forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibroscore.

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

<sup>d</sup> 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-erfarne (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-erfarne 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 nukleosid-erfarne 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 studierne 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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil-behandling (se tabel 4 og 5 nedenfor).

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

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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 48 uger *open-label*.

<sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 48 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

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

<sup>e</sup> 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 96 uger *open-label*.

<sup>f</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 96 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

<sup>g</sup> 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 144 uger *open-label*.

<sup>h</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 144 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

<sup>i</sup> 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 192 uger *open-label*.

<sup>j</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 192 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

<sup>k</sup> 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.

<sup>l</sup> 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 240 uger *open-label*.

<sup>m</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 240 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

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

<sup>o</sup> 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 336 uger *open-label*.

<sup>p</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 336 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

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 <sup>a</sup>	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176						10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 90					
Uge	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>HBV-DNA (%)</b> < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>ALAT (%)</b> Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Serologi (%)</b> 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 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>l</sup>	12/ 8 <sup>l</sup>	15/ 12 <sup>l</sup>	6/ 5	8/ 7 <sup>g</sup>	8/ 7 <sup>g</sup>	10/ 10 <sup>l</sup>	11/ 10 <sup>l</sup>	13/ 11 <sup>l</sup>

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 48 uger *open-label*.

<sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 48 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

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

<sup>e</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 96 uger *open-label*.

<sup>f</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 96 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>g</sup> 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).

<sup>h</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 144 uger *open-label*.

<sup>i</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 144 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>j</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 192 uger *open-label*.

<sup>k</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 192 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>l</sup> 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-TDF).

<sup>m</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 240 uger *open-label*.

<sup>n</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 240 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>o</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 336 uger *open-label*.

<sup>p</sup> 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 tenofovir- disoproxil n = 250 <sup>c</sup>	10 mg adefovirdipivoxil skiftet over til 245 mg tenofovir-disoproxil n = 125 <sup>d</sup>	245 mg tenofovir-disoproxil n = 176 <sup>c</sup>	10 mg adefovirdipivoxil skiftet over til 245 mg tenofovir-disoproxil n = 90 <sup>d</sup>
Histologisk respons <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> 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).

<sup>b</sup> Forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibroscore.

<sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind tenofovir-disoproxil, efterfulgt af op til 192 uger *open-label*.

<sup>d</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af op til 192 uger *open-label* tenofovir-disoproxil.

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

I et randomiseret 48-ugers dobbeltblindt, kontrolleret studie af 245 mg tenofovir-disoproxil hos voksne patienter med samtidig infektion med hiv 1 og kronisk hepatitis B, der tidligere blev behandlet med lamivudin (studie ACTG 5127), var de gennemsnitlige serum-HBV-DNA-niveauer ved *baseline* på 9,45 log<sub>10</sub> kopier/ml (n = 27) hos de patienter, der var randomiseret til tenofovir-armen. Behandling med 245 mg tenofovir-disoproxil var forbundet med en gennemsnitlig ændring i serum-HBV-DNA fra *baseline* på -5,74 log<sub>10</sub> 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 tenofovir-disoproxil eller 245 mg tenofovir-disoproxil sammen med 200 mg emtricitabin er blevet evalueret i et randomiseret dobbelt-blindt studie (studie GS-US-174-0106) med HBeAg-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 tenofovir-disoproxil, versus 60 % af de patienter, der var randomiseret til behandlingsgruppen med emtricitabin plus tenofovir-disoproxil, tidligere blevet behandlet med lamivudin. Ved uge 24 var det overordnede resultat, at 66 % (35/53) af patienterne behandlet med tenofovir-disoproxil havde HBV-DNA < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml) versus 69 % (36/52) af patienterne behandlet med emtricitabin plus tenofovir-disoproxil (p = 0,672). Ydermere havde 55% (29/53) af patienterne behandlet med tenofovir-disoproxil HBV-DNA, som ikke kunne måles (< 169 kopier/ml [< 29 IE/ml]; kvantificeringsgrænsen for Roche Cobas TaqMan HBV-analysen) versus 60 % (31/52) af patienterne behandlet med emtricitabin plus tenofovir-disoproxil (p = 0,504).

Sammenligninger mellem behandlingsgrupperne ud over uge 24 er svære at fortolke, da investigatorene havde muligheden for at intensivere behandlingen til *open-label*-behandling med emtricitabin plus tenofovir-disoproxil. Langtidsstudier til evaluering af fordele/risici af samtidig behandling med emtricitabin plus tenofovir-disoproxil hos HBV-monoinficerede patienter er stadig i gang.

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

Studie GS-US-174-0108 er et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret studie, som evaluerer sikkerhed og virkning af tenofovir-disoproxil (n = 45), emtricitabin plus tenofovir-disoproxil (n = 45) og entecavir (n = 22) hos patienter med dekompenaseret leversygdom. I behandlingsarmen med tenofovir-disoproxil havde patienterne en gennemsnitlig CPT-score på 7,2, en gennemsnitlig HBV-DNA på 5,8 log<sub>10</sub> 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 seponering 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  $\leq 9$  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)
<b>Tolerabilitetssvigt (permanent seponering af studiemedicin på grund af en bivirkning, der opstod under behandlingen)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
<b>Bekræftet forhøjelse af serumkreatinin <math>\geq 0,5</math> mg/dl fra <i>baseline</i> eller bekræftet serumphosphat på <math>&lt; 2</math> mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
<b>HBV-DNA n (%) <math>&lt; 400</math> kopier/ml</b> n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
<b>ALAT n (%)</b> Normal ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
<b><math>\geq 2</math> point reduktion i CPT fra <i>baseline</i></b> n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i CPT-score</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i MELD-score</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> p-værdi ved sammenligning af de kombinerede tenofovirindeholdende arme *versus* entecavirarmen = 0,622,

<sup>b</sup> 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 fuldførte/skiftede = 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)*

Virkingen 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 5 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 log<sub>10</sub> 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. 5 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-evalueringer, 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-evalueringer, 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 (TDF-TDF-gruppen). Genotypeevaluering blev udført for alle patienter i denne gruppe med HBV-DNA > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 6), 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-TDF-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.

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

#### Pædiatrisk population

*Hiv 1:* I studie GS-US-104-0321 blev 87 hiv 1-inficerede behandlingserfarne patienter i alderen 12 til < 18 år behandlet med 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 gavnlige effekt ved tenofoviridisoproxil sammenlignet med placebo baseret på plasma-hiv 1-RNA-niveauer ved uge 24. Der forventes imidlertid en gavnlige 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 det gennemsnitlige BMD Z-resultat for columna lumbalis ved *baseline* henholdsvis -1,004 og -0,809, og det gennemsnitlige BMD Z-resultat 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-resultat for columna lumbalis og -0,254 og -0,179 i BMD Z-resultat 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 6 unge i tenofoviridisoproxil-gruppen 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-resultat 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 det gennemsnitlige BMD Z-resultat

-1,034 og -0,498 for columna lumbalis og det gennemsnitlige BMD Z-resultat 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-resultatet for columna lumbalis og -0,184 og -0,027 i BMD Z-resultatet for hele kroppen for henholdsvis gruppen med tenofovirdisoproxil og gruppen med stavudin eller zidovudin. Den gennemsnitlige hastighed for knogleøgning i columna lumbalis ved uge 48 var sammenlignelig mellem behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. Knogleøgning for hele kroppen var mindre i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil sammenlignet med behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. Én patient behandlet med tenofovirdisoproxil og ingen patienter behandlet med stavudin eller zidovudin havde signifikant (> 4 %) BMD-tab i columna lumbalis ved uge 48. BMD Z-resultater faldt med -0,012 for columna lumbalis og med -0,338 for hele kroppen hos de 64 patienter, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil i 96 uger. BMD Z-resultat blev ikke justeret for højde og vægt.

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

*Kronisk hepatitis B:* I studie GS-US-174-0115 blev 106 HBeAg-negative og HBeAg-positive patienter i alderen 12 til < 18 år med kronisk HBV-infektion [HBV-DNA  $\geq 10^5$  kopier/ml, forhøjet serum-ALAT ( $\geq 2 \times$  ULN) eller en anamnese med forhøjede serum-ALAT-niveauer i løbet af de seneste 24 måneder] behandlet med tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger. Patienterne skulle være behandlingsnaive med hensyn til tenofovirdisoproxil, men kunne have fået interferon-baserede regimer (> 6 måneder før screening) eller anden oral anti-HBV nukleosid/nukleotid-behandling (> 16 uger før screening), der ikke indeholdt tenofovirdisoproxil. Ved uge 72 havde i alt 88 % (46/52) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og 0 % (0/54) af patienterne i placebogruppen HBV-DNA < 400 kopier/ml. 74 % (26/35) af patienterne i gruppen med tenofovirdisoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 72, sammenlignet med 31 % (13/42) i placebogruppen.

Behandlingsresponsen med tenofovirdisoproxil var sammenlignelig hos nukleos(t)id-naive (n = 20) og nukleos(t)id-erfarne (n = 32) patienter, herunder lamivudin-resistente patienter (n = 6). 95 % af de nukleos(t)id-naive patienter, 84 % af de nukleos(t)id-erfarne patienter og 83 % af de lamivudin-resistente patienter opnåede HBV-DNA < 400 kopier/ml ved uge 72. 31 ud af de 32 nukleos(t)id-erfarne patienter havde tidligere erfaring med lamivudin. Ved uge 72 havde 96 % (27/28) af de immunaktive patienter (HBV-DNA  $\geq 10^5$  kopier/ml, serum-ALAT > 1,5 x ULN) i gruppen, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil, og 0 % (0/32) af patienterne i placebogruppen HBV-DNA < 400 kopier/ml. 75 % (21/28) af de immunaktive patienter i tenofovirdisoproxil-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 tenofovirdisoproxil op til uge 192. Efter uge 72 blev virologisk suppression opretholdt hos de patienter, som fik dobbeltblindet tenofovirdisoproxil efterfulgt af *open-label* tenofovirdisoproxil (TDF-TDF-gruppen): 86,5 % (45/52) af patienterne i TDF-TDF-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* tenofovirdisoproxil (PLB-TDF-gruppen): 74,1 % (40/54) af patienterne i PLB-TDF-gruppen havde HBV-DNA < 400 kopier/ml ved uge 192. Andelen af patienter med ALAT-normalisering ved uge 192 i TDF-TDF-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 TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne (henholdsvis 37,5 % og 41,7 %) oplevede serokonversion til anti-HBe til og med 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**

	Baseline		Uge 72		Uge 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat <sup>a</sup> 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-resultat <sup>a</sup> 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-resultat <sup>a</sup> 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-resultat <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup>	NA	NA	1,9 % (1 patient)	0 %	3,8 % (2 patienter)	3,7 % (2 patienter)
Mindst 6 % fald i BMD for hele kroppen <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup> BMD Z-resultat ikke justeret for højde og vægt

<sup>b</sup> Primært sikkerhedsendepunkt indtil uge 72

I studie GS-US-174-0144 blev 89 HBeAg-negative og -positive patienter i alderen 2 til < 12 år med kronisk hepatitis B behandlet med 6,5 mg/kg tenofoviridisoproxil op til en maksimal dosis på 245 mg (n = 60) eller placebo (n = 29) en gang dagligt i 48 uger. Forsøgspersonerne skulle være tenofoviridisoproxil-naive, have HBV-dna > 10<sup>5</sup> kopier/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> IE/ml) og ALAT på > 1,5 × den øvre grænse af normalværdien (ULN) ved screening. Ved uge 48 havde 77 % (46 ud af 60) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 7 % (2 ud af 29) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml). 66 % (38 ud af 58) af patienterne i gruppen med tenofoviridisoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 48, sammenlignet med 15 % (4 ud af 27) i placebogruppen. 25 % (14 ud af 56) af patienterne i tenofoviridisoproxil-gruppen og 24 % (7 ud af 29) af patienterne i placebogruppen opnåede HBeAg-serokonversion ved uge 48.

Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var sammenligneligt hos behandlingsnaive og behandlingserfarne forsøgspersoner, hvor 76 % (38/50) behandlingsnaive og 80 % (8/10) behandlingserfarne forsøgspersoner opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48. Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var også sammenligneligt hos forsøgspersoner, som var HBeAg-negative sammenlignet med dem, som var HBeAg-positive ved *baseline*, hvor 77 % (43/56)

HBeAg-positive og 75,0 % (3/4) HBeAg-negative forsøgspersoner opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48. Fordelingen af HBV-genotyper ved *baseline* var sammenlignelig tenofoviridisoproxil- og placebogruppen imellem. Størstedelen af forsøgspersonerne var enten genotype C (43,8 %) eller D (41,6 %) med en lavere og sammenlignelig hyppighed af genotype A og B (begge 6,7 %). Der var kun 1 forsøgsperson, der var randomiseret til tenofoviridisoproxil-gruppen, der var genotype E ved *baseline*. Generelt var behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil sammenligneligt for genotype A, B, C og E [75-100 % af forsøgspersonerne opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48] med en lavere responsrate hos forsøgspersoner med genotype D-infektion (55 %).

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

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

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

	<i>Baseline</i>		Uge 48		Uge 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat for columna lumbalis	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat for columna lumbalis fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat for hele kroppen	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat for hele kroppen fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulativ incidens $\geq$ 4 % fald i BMD for columna lumbalis <sup>a</sup>	n/a	n/a	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativ incidens $\geq$ 4 % fald i BMD for hele kroppen <sup>a</sup>	n/a	n/a	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %

	<i>Baseline</i>		Uge 48		Uge 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for columna lumbalis	n/a	n/a	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for hele kroppen	n/a	n/a	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

n/a = not applicable - ikke relevant

<sup>a</sup> Ingen yderligere forsøgspersoner havde  $\geq 4$  % fald i BMD efter uge 48

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med tenofoviridisoproxil 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

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

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

### Absorption

Efter oral administration af tenofoviridisoproxil til hiv-inficerede patienter absorberes tenofoviridisoproxil hurtigt og omdannes til tenofovir. Administration 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 administration sammen med mad. Den orale biotilgængelighed af tenofovir fra tenofoviridisoproxil var ca. 25 % hos fastende patienter.

Administration 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. Administration af tenofoviridisoproxil sammen med et let måltid havde derimod ingen signifikant indvirkning på tenofovirs farmakokinetik.

### Fordeling

Efter intravenøs administration blev steady-state distributionsvolumenet af tenofovir vurderet til at være ca. 800 ml/kg. Efter oral administration 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 afdjort, 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 uomodnet i urinen efter intravenøs administration. Total *clearance* er beregnet til at være ca. 230 ml/t/kg (ca. 300 ml/min). Renal *clearance* er beregnet til at være ca. 160 ml/t/kg (ca. 210 ml/min), hvilket er over den glomerulære filtreringshastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekretion udgør en vigtig del af eliminationen af tenofovir. Efter oral 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 tenofovirdisoproxildosis 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  $\geq 35$  kg. Gennemsnitlig ( $\pm$  SD)  $C_{max}$  og AUC<sub>tau</sub> er henholdsvis  $0,38 \pm 0,13$  µg/ml og  $3,39 \pm 1,22$  µg t/ml. Den tenofovir-eksponering, der blev opnået hos unge patienter, som fik daglige orale doser på 245 mg 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.

Tenofovir-eksponeringen hos HBV-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i behandling med en oral, daglig dosis tenofovirdisoproxil på 6,5 mg/kg af kropsvægten (tablet eller granulat) op til en maksimal dosis på 245 mg var sammenlignelig med de eksponeringer, der blev opnået hos hiv 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i behandling med tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg en gang dagligt op til en maksimal dosis tenofovirdisoproxil på 245 mg.

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 kreatininclearance (CrCl) ved *baseline* (normal nyrefunktion med CrCl > 80 ml/min; let nedsat nyrefunktion med CrCl = 50 – 79 ml/min; moderat nedsat nyrefunktion med CrCl = 30 – 49 ml/min og svært nedsat nyrefunktion med CrCl = 10 – 29 ml/min). Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion steg den gennemsnitlige (% variationskoefficient) eksponering af tenofovir fra 2.185 (12 %) ng t/ml hos forsøgspersoner med CrCl > 80 ml/min til henholdsvis 3.064 (30 %) ng t/ml, 6.009 (42 %) ng t/ml og 15.985 (45 %) ng t/ml hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion. Dosisanbefalingerne til patienter med nedsat nyrefunktion, med øget doseringsinterval, forventes at resultere i højere peak-plasmakoncentrationer og lavere  $C_{min}$  niveauer hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. De kliniske konsekvenser heraf er ukendte.

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

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

Tenofovirs farmakokinetik hos ikke-hæmodialyse-patienter med kreatininclearance  $< 10 \text{ ml/min}$  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  $245 \text{ mg}$  tenofoviridisoproxil blev administreret til voksne patienter uden hiv- eller HBV-infektion med forskellige grader af nedsat leverfunktion defineret i henhold til Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikationen. Der skete ingen betydelig ændring i tenofovirs farmakokinetik hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis hos disse personer. De gennemsnitlige (% variationskoefficient) tenofovir  $C_{\text{max}}$ - og  $\text{AUC}_{0-\infty}$ -værdier var henholdsvis  $223 (34,8 \%) \text{ ng/ml}$  og  $2.050 (50,8 \%) \text{ ng t/ml}$  hos forsøgspersoner med normal leverfunktion sammenlignet med  $289 (46,0 \%) \text{ ng/ml}$  og  $2.310 (43,5 \%) \text{ ng t/ml}$  hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion og  $305 (24,8 \%) \text{ ng/ml}$  og  $2.740 (44,0 \%) \text{ ng t/ml}$  hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion.

#### Intracellulær farmakokinetik

I ikke-proliferende mononukleære celler i humant perifert blod (PBMC'er) konstateredes det, at tenofoviridiphosphats 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  $\geq 5$  gange eksponeringen hos pædiatriske eller voksne patienter; knogletoksicitet forekom hos unge inficerede aber ved meget høje eksponeringer efter subkutan dosering ( $\geq 40$  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 for en af de stammer, der blev anvendt i Ames-testen, og svagt positive resultater i UDS-testen i primære rottehepatocytter. Resultaterne var imidlertid negative i en *in vivo*-mikronukleusanalyse med museknoglemarv.

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. Tenofoviridisoproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

Miljørisikovurdering

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Povidon

Magnesiumstearat

#### Filmovertræk

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Titandioxid

Triacetin

Indigocarmin-aluminiumpigment

### **6.2 Uforlideligheder**

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/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. september 2016  
Dato for seneste fornyelse: 16. juli 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) 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(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

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

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende 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.

**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.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### 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 (ved hiv hedder enzymet reverse transkriptase; ved 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 smitte med 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.

*For voksne patienter:*

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

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

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



Fortæl din læge, hvis du ved at du lider af osteoporose. Patienter med osteoporose har højere risiko for brud.

*For unge/pædiatriske patienter:*

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

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

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

Fortæl dit barns læge, hvis dit barn lider af osteoporose. Patienter med osteoporose har højere risiko for brud.

- **Tal med din læge, hvis du tidligere har haft en leversygdom, herunder gulsot (hepatitis).** Patienter, som har en leversygdom, inklusive kronisk hepatitis B eller C, og som behandles med antiretroviral medicin, har en forhøjet risiko for at få alvorlige bivirkninger i leveren, som kan være livsfarlige. Hvis 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 din 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 Deres læge det, hvis De får ledipasvir/sofosbuvir, 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.

- **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.

*For voksne patienter:*

- Hvis du er mor og har HBV, og dit barn er blevet behandlet for at forebygge overførslen af hepatitis B ved fødslen, kan du amme dit spædbarn, men tal først med din læge for at få flere oplysninger.
- Hvis du er en mor og har hiv, må du ikke amme for at undgå at smitte barnet via mælken.

*For unge/pædiatriske patienter:*

- Hvis dit barn har HBV, og hendes barn er blevet behandlet for at forebygge overførslen af hepatitis B ved fødslen, kan dit barn amme spædbarnet, men tal først med dit barns læge for at få flere oplysninger.
- Hvis dit barn har hiv, må hun 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**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **Tenofovir disoproxil Zentiva indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **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 tableten 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**

**Laktatacidose** (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 laktatacidose:

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

Hvis du tror, at du **har laktatacidose, 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 **rygsmerter** på grund af nyreproblemer, inklusive nyresvigt
- kalktab fra knoglerne (med **knoglesmerter**; kan nogle gange resultere i knoglebrud), som kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler)
- **fedtlever**

**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 1 ud af 10 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:

- problemer med lever

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 opstå 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 tabletkholderen 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 tablett indeholder tenofovirdisoproxilphosphat (svarende til 245 mg tenofovirdisoproxil).
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletterne: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, 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 tabletkholder med 30 filmovertrukne tabletter og 3 tabletkholdere 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 tabletkholder indeholder silicagel-tørremiddel, der skal blive i tabletkholderen, 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 De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem 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: +35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Zentiva, 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 d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@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

**Magyarország**

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

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

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

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
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: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
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>.