

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller tenofovirdisoproxilfosfat (motsvarande 245 mg tenofovirdisoproxil).

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 214,5 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Avlånga, ljusblå filmdragerade tabletter med måtten ca 17,2 x 8,2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hiv-1-infektion

Tenofovir disoproxil Zentiva är avsett att användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv-1-infekterade vuxna.

Hos vuxna baseras den påvisade fördelen med tenofovirdisoproxil vid hiv-1-infektion på resultat från en studie med tidigare obehandlade patienter, inklusive patienter med hög virusmängd (> 100 000 kopior/ml) och studier där tenofovirdisoproxil gavs som tillägg till en stabil bakgrundsbehandling (huvudsakligen trippelbehandling) till patienter med tidig virologisk terapivikt (< 10 000 kopior/ml, där majoriteten av patienterna hade < 5 000 kopior/ml) vilka tidigare behandlats med antiretrovirala medel.

Tenofovir disoproxil Zentiva är även avsett för behandling av hiv-1-infekterade ungdomar, med NRTI-resistens eller toxiciteter som utesluter behandling med första linjens läkemedel, i åldern 12 till < 18 år.

Valet av Tenofovir disoproxil Zentiva för behandling av antiretroviralt behandlade patienter med hiv-1-infektion bör baseras på individuell virusresistenstestning och/eller patientens tidigare behandling.

Hepatit B-infektion

Tenofovir disoproxil Zentiva är avsett för behandling av kronisk hepatit B hos vuxna med:

- kompenserad leversjukdom, med tecken på aktiv virusreplikation, varaktigt förhöjd alaninaminotransferasnivå (ALAT) i serum och histologiska tecken på aktiv inflammation och/eller fibros (se avsnitt 5.1).
- tecken på lamivudinresistent hepatit B-virus (se avsnitt 4.8 och 5.1).
- dekompenenserad leversjukdom (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Tenofovir disoproxil Zentiva är avsett för behandling av kronisk hepatit B hos ungdomar i åldern 12 till < 18 år med:

- kompenserad leversjukdom och tecken på immunaktiv sjukdom, dvs. aktiv virusreplikation, varaktigt förhöjd nivå av ALAT i serum och histologiska tecken på aktiv inflammation och/eller fibros (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Terapi bör initieras av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion och/eller behandling av kronisk hepatit B.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos Tenofovir disoproxil Zentiva för behandling av hiv eller för behandling av kronisk hepatit B är 245 mg (en tablett) en gång dagligen som tas oralt i samband med föda.

Kronisk hepatit B

Optimal behandlingsduration är okänd. Utsättande av behandling kan övervägas enligt följande:

- Hos HBeAg-positiva patienter utan cirros skall behandling ges i minst 6–12 månader efter bekräftad HBe-serokonversion (HBeAg-förlust och HBV-DNA-förlust med anti-HBe-detektion) eller tills HBs-serokonversion eller till dess att effekten går förlorad (se avsnitt 4.4). Serum-ALAT och HBV-DNA-nivåer skall kontrolleras regelbundet efter utsättande av behandling för att upptäcka eventuellt sent virologiskt recidiv.
- Hos HBeAg-negativa patienter utan cirros skall behandling ges minst tills HBs-serokonversion eller till dess att effektförlust påvisas. Vid långvarig behandling i mer än 2 år rekommenderas regelbundna bedömningar för att bekräfta att den valda behandlingen fortfarande är lämplig för patienten.

Pediatrik population

Hiv-1

Hos ungdomar i åldern 12 till < 18 år som väger ≥ 35 kg är den rekommenderade dosen av Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg (en tablett) en gång dagligen som tas oralt i samband med föda (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Reducerade doser av tenofovir (den aktiva substansen i Tenofovir disoproxil Zentiva) används även för behandling av hiv-1-infekterade pediatrika patienter i åldern 2 till < 12 år. Eftersom Tenofovir disoproxil Zentiva endast finns som 245 mg filmdragerade tablett är det inte lämpligt för användning till pediatrika patienter i åldern 2 till < 12 år. Andra lämpliga beredningsformer kan finnas tillgängliga.

Säkerhet och effekt för tenofovirdisoproxil för hiv-1-infekterade barn under 2 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Kronisk hepatit B

Hos ungdomar i åldern 12 till < 18 år som väger ≥ 35 kg är den rekommenderade dosen av Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg (en tablett) en gång dagligen som tas oralt i samband med föda (se avsnitt 4.8 och 5.1). Optimal behandlingsduration är för närvarande okänd.

Säkerhet och effekt för tenofovirdisoproxil för barn med kronisk hepatit B i åldern 2 till < 12 år eller som väger < 35 kg har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Missad dos

Om en patient missar en dos av Tenofovir disoproxil Zentiva inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, skall patienten ta Tenofovir disoproxil Zentiva tillsammans med föda så snart som möjligt och fortsätta enligt det normala doseringsschemat. Om en patient missar en dos av Tenofovir disoproxil Zentiva med mer än 12 timmar och det snart är dags att ta nästa dos, skall patienten inte ta den missade dosen utan bara fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Om patienten kräks inom 1 timme efter att ha tagit Tenofovir disoproxil Zentiva, skall en ny tablett tas. Om patienten kräks efter mer än 1 timme efter att ha tagit Tenofovir disoproxil Zentiva behöver han/hon inte ta ännu en dos.

Särskilda populationer

Äldre

Data saknas för att ge en dosrekommendation för patienter över 65 år (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Tenofovir elimineras genom renal utsöndring och exponeringen för tenofovir ökar hos patienter med renal dysfunktion.

Vuxna

Det finns begränsade data om tenofovirdisoproxilens säkerhet och effekt hos vuxna patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) och långsiktiga säkerhetsdata har inte utvärderats för lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50–80 ml/min). Hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion skall därför tenofovirdisoproxil endast användas om den potentiella fördelen med behandlingen anses väga tyngre än den potentiella risken.

Lätt njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 50–80 ml/min)

Begränsade data från kliniska studier stödjer dosering en gång om dagen av 245 mg tenofovirdisoproxil till patienter med lätt njurfunktionsnedsättning.

Måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 30–49 ml/min)

Om administrering av en lägre dos inte är möjlig kan förlängda doseringsintervall med 245 mg filmdragerade tabletter användas.

Administrering av 245 mg tenofovirdisoproxil var 48:e timme rekommenderas baserat på modulering av farmakokinetiska singeldos-data hos hiv-negativa och icke-HBV-infekterade försökspersoner med varierande grad av njurfunktionsnedsättning, inklusive terminal njursjukdom som kräver hemodialys, men har inte bekräftats i kliniska studier. Det kliniska behandlingssvaret och njurfunktionen skall därför övervakas noggrant hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min) och hemodialyspatienter

Adekvata dosjusteringar kan inte göras med detta läkemedel eftersom det inte finns några alternativa tablettstyrkor. Användning till denna patientgrupp rekommenderas därför inte. Om det inte finns något behandlingsalternativ kan förlängda dosintervall användas enligt följande:

Svår njurfunktionsnedsättning: 245 mg tenofovirdisoproxil kan administreras var 72–96:e timme (dosering två gånger i veckan).

Hemodialyspatienter: 245 mg tenofovirdisoproxil kan administreras var 7:e dag efter fullföljd hemodialysomgång*.

Dessa dosintervalljusteringar har inte bekräftats i kliniska studier. Simulationer tyder på att det förlängda dosintervallet inte är optimalt och kan leda till ökad toxicitet och möjligen inadekvat svar. Det kliniska behandlingssvaret och njurfunktionen skall därför övervakas noggrant (se avsnitt 4.4 och 5.2).

* I allmänhet dosering en gång per vecka utgående från tre hemodialysomgångar per vecka à cirka 4 timmar vardera eller efter 12 timmar av kumulativ hemodialys.

Inga dosrekommendationer kan ges för patienter som inte får hemodialys och som har kreatininclearance < 10 ml/min.

Pediatriisk population

Användning av tenofovirdisoproxil rekommenderas inte för pediatriiska patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Om behandlingen med Tenofovir disoproxil Zentiva sätts ut hos patienter med kronisk hepatit B med eller utan samtidig hiv-infektion, skall dessa patienter övervakas noggrant avseende exacerbation av hepatit (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Tenofovir disoproxil Zentiva tabletter ska tas en gång dagligen oralt i samband med föda.

För patienter som har särskilt svårt att svälja kan Tenofovir disoproxil Zentiva i undantagsfall ges efter dispergering av tablettens i minst 100 ml vatten, apelsinjuice eller druvjuice.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Hiv-antikroppstest ska erbjudas alla HBV-infekterade patienter innan behandling med tenofovirdisoproxil inleds (se nedan *Samtidig infektion med hiv-1 och hepatit B*).

Hiv-1

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Kronisk hepatit B

Patienter måste underrättas om att tenofovirdisoproxil inte har visats förhindra risken för överföring av HBV till andra genom sexuell kontakt eller blodkontamination. Lämpliga försiktighetsåtgärder måste fortfarande iaktas.

Samtidig administrering av andra läkemedel

- Tenofovir disoproxil Zentiva skall inte administreras samtidigt med andra läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.
- Tenofovir disoproxil Zentiva skall inte administreras samtidigt med adefovirdipivoxil.
- Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin rekommenderas inte. Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40–60 %, vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.5). Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin i en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av CD4-celldatalet, möjligen beroende på en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin given samtidigt med tenofovirdisoproxil har associerats med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapivikt för flera testade kombinationer för behandling av hiv-1-infektion.

Trippelbehandling med nukleosider/nukleotider

Man har rapporterat en hög frekvens av virologisk terapivikt och av resistensutveckling, i ett tidigt stadium hos hiv-patienter, när tenofovirdisoproxil kombinerats med lamivudin och abakavir eller med lamivudin och didanosin, givet en gång dagligen.

Effekter på njurarna och skelettet hos en vuxen population

Effekter på njurarna

Tenofovir elimineras främst via njurarna. Njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt kreatinin, hypofosfatemi och proximal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) har rapporterats vid användning av tenofovirdisoproxil i klinisk praxis (se avsnitt 4.8).

Kontroll av njurarna

Det rekommenderas att kreatininclearance beräknas för alla patienter innan behandling med tenofovirdisoproxil sätts in och att njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) kontrolleras efter två till fyra veckors behandling, efter tre månaders behandling och därefter var tredje till var sjätte månad hos patienter utan renala riskfaktorer. Hos patienter som löper risk att utveckla nedsatt njurfunktion krävs tätare kontroll av njurfunktionen.

Hantering av njurarna

Om serumfosfatvärdet är < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller om kreatininclearance har minskat till < 50 ml/min hos vuxna patienter som får tenofovirdisoproxil bör njurfunktionen -utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Man bör också överväga att avbryta behandling med tenofovirdisoproxil hos vuxna patienter med kreatininclearancesänkning till < 50 ml/min eller serumfosfatsänkning till < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Man bör också överväga att avbryta behandlingen med tenofovirdisoproxil vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

Samtidig administrering och risk för njurtoxicitet

Användning av tenofovirdisoproxil bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel (t.ex. aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir eller interleukin-2). Om samtidig behandling med tenofovirdisoproxil och nefrotoxiska medel inte kan undvikas, bör njurfunktionen övervakas varje vecka.

Fall av akut njursvikt efter insättande av hög dos eller flera icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) har rapporterats hos patienter som behandlas med tenofovirdisoproxil och som har riskfaktorer för renal dysfunktion. Om tenofovirdisoproxil administreras samtidigt med ett NSAID bör njurfunktionen övervakas på ett adekvat sätt.

En högre risk för nedsatt njurfunktion har rapporterats hos patienter som får tenofovirdisoproxil i kombination med en ritonavir- eller kobicistatbostrad proteashämmare. Noggrann övervakning av njurfunktionen krävs hos dessa patienter (se avsnitt 4.5). Hos patienter med renala riskfaktorer bör samtidig administrering av tenofovirdisoproxil med en bostrad proteashämmare utvärderas omsorgsfullt.

Tenofovirdisoproxil har inte utvärderats kliniskt hos patienter som får läkemedel som utsöndras via samma renala väg, som inbegriper transportproteinerna human organic anion transporter (hOAT) 1 och 3 eller MRP 4 (t.ex. cidofovir, ett känt nefrotoxiskt läkemedel). Dessa renala transportproteiner kan vara ansvariga för tubulär sekretion och till en del för renal eliminering av tenofovir och cidofovir. Följaktligen är det möjligt att farmakokinetiken av dessa läkemedel, som utsöndras via samma renala väg som inbegriper transportproteinerna hOAT 1 och 3 eller MRP 4, kan förändras om de ges samtidigt. Såvida det inte är helt nödvändigt rekommenderas inte samtidig användning av dessa läkemedel, som utsöndras via samma renala väg, men om sådan användning ej kan undvikas bör njurfunktionen övervakas varje vecka (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Tenofovirdisoproxils renala säkerhet har endast studerats i mycket begränsad utsträckning hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min).

Vuxna patienter med kreatininclearance < 50 ml/min, inklusive hemodialyspatienter

Det finns begränsade data om tenofovirdisoproxils säkerhet och effekt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Därför skall tenofovirdisoproxil endast användas om den potentiella fördelen med

behandlingen anses väga tyngre än den potentiella risken. Tenofovirdisoproxil rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) och patienter som behöver hemodialys. Om det inte finns något behandlingsalternativ, måste dosintervallet justeras och njurfunktionen skall övervakas noggrant (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Effekter på skelettet

I en 144-veckors kontrollerad klinisk studie på hiv-infekterade patienter, som jämförde tenofovirdisoproxil med stavudin i kombination med lamivudin och efavirenz hos vuxna patienter som tidigare inte behandlats med antiretrovirala medel, observerades små minskningar av skelettets mineraltäthet (bone mineral density, BMD) i höften och i ryggraden i båda behandlingsgrupperna. Minskningarna av BMD i ryggraden och förändringarna i skelettbiomarkörer från baseline var signifikant större vid vecka 144 hos den grupp som fick tenofovirdisoproxil. Minskningarna av BMD i höften var signifikant större i den här gruppen fram till vecka 96. Under de 144 veckorna förelåg emellertid ingen ökad risk för frakturer och inga tecken på kliniskt relevanta skelettanomalier.

I andra studier (prospektiva och tvärstudier) förekom de mest uttalade minskningarna av BMD hos patienter som behandlats med tenofovirdisoproxil som en del av en regim som innehöll en booster proteashämmare. Alternativa behandlingsregimer ska övervägas för patienter med osteoporos och hög risk för frakturer.

Skelettanomalier (som i sällsynta fall bidrar till frakturer) kan vara associerade med proximal renal tubulopati (se avsnitt 4.8).

Om skelettanomaliet misstänks eller påvisas bör lämplig specialist konsulteras.

Effekter på njurarna och skelettet hos den pediatrika populationen

Det råder osäkerhet kring de långsiktiga effekterna på skelettet och njurtoxicitet. Dessutom är det inte säkert att njurtoxiciteten är reversibel. Därför rekommenderas ett tvärvetenskapligt tillvägagångssätt för att i det enskilda fallet väga fördelen mot risken med behandlingen, fatta beslut om kontroller under behandlingen (inklusive beslut om utsättande) och överväga behovet av komplettering.

Effekter på njurarna

Renala biverkningar överensstämmande med proximal renal tubulopati har rapporterats hos hiv-1-infekterade pediatrika patienter i åldern 2 till < 12 år i den kliniska studien GS-US-104-0352 (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Kontroll av njurarna

Njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) bör utvärderas före behandling och kontrolleras under behandling på samma sätt som hos vuxna (se ovan).

Hantering av njurarna

Om serumfosfatvärdet bekräftas vara < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos pediatrika patienter som får tenofovirdisoproxil bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Om njurabnormalitet misstänks eller påvisas bör en nefrolog konsulteras för att ta ställning till om behandlingen med tenofovirdisoproxil ska avbrytas.

Man bör också överväga att avbryta behandlingen med tenofovirdisoproxil vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

Samtidig administrering och risk för njurtoxicitet

Samma rekommendationer som för vuxna gäller (se ovan).

Nedsatt njurfunktion

Användning av tenofovirdisoproxil rekommenderas inte för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Behandling med tenofovirdisoproxil skall inte sättas in hos pediatrika

patienter med njurfunktionsnedsättning och skall sättas ut hos pediatrika patienter som utvecklar njurfunktionsnedsättning under behandling med tenofoviridisoproxil.

Effekter på skelettet

Tenofovir disoproxil Zentiva kan orsaka en minskning av BMD. Det är för närvarande inte känt vilka effekter av tenofoviridisoproxilassocierade förändringar av BMD har på den långsiktiga skeletthälsan och den framtida risken för frakturer (se avsnitt 5.1).

Om skelettabnormitet påvisas eller misstänks hos pediatrika patienter bör en endokrinolog och/eller nefrolog konsulteras.

Leversjukdom

Data om säkerhet och effekt är mycket begränsade för levertransplanterade patienter.

Det finns begränsade data om säkerhet och effekt med tenofoviridisoproxil hos HBV-infekterade patienter med dekompenenserad leversjukdom som har en Child-Pugh-Turcotte-poäng (CPT) > 9. Dessa patienter kan löpa större risk att drabbas av allvarliga biverkningar i levern eller njurarna. Därför skall hepatobiliära och renala parametrar kontrolleras noga hos denna patientpopulation.

Exacerbationer av hepatit

Uppblossning vid behandling: Spontana exacerbationer vid kronisk hepatit B är relativt vanliga och karakteriseras av övergående förhöjning av serum-ALAT. Efter insättandet av antiviral behandling kan serum-ALAT stiga hos vissa patienter (se avsnitt 4.8). Hos patienter med kompenserad leversjukdom åtföljs vanligen en sådan förhöjning av serum-ALAT inte av en förhöjning av bilirubinkoncentrationen i serum eller leverdekomensation. Patienter med cirros kan löpa större risk för leverdekomensation efter en hepatitexacerbation och skall därför övervakas noggrant under behandling.

Uppblossning efter utsättande av behandling: Akut exacerbation av hepatit har även rapporterats hos patienter efter utsättande av hepatit B-behandling. Exacerbationer efter behandling är vanligtvis associerade med stigande HBV-DNA och tycks i de flesta fall vara självbegränsande. Allvarliga exacerbationer, inklusive dödsfall, har dock rapporterats. Leverfunktionen skall övervakas med både kliniska och laboriemässiga kontroller vid upprepade tillfällen under minst 6 månader efter utsättande av hepatit B-behandling. Vid behov kan det vara motiverat att återuppta hepatit B-behandling. Hos patienter med framskriden leversjukdom eller cirros rekommenderas inte utsättande av behandling eftersom hepatitexacerbation efter behandling kan leda till leverdekomensation.

Leverexacerbationer är särskilt allvarliga och leder ibland till döden hos patienter med dekompenenserad leversjukdom.

Samtidig infektion med hepatit C eller D: Det finns inga data om tenofovirs effekt hos patienter med samtidig hepatit C- eller D-infektion.

Samtidig infektion med hiv-1 och hepatit B: På grund av risken för utveckling av hiv-resistens skall tenofoviridisoproxil endast användas som komponent i en lämplig antiretroviral kombinationsregim hos patienter med samtidig hiv-/HBV-infektion. Hos patienter med leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, finns en ökad frekvens av störningar i leverfunktionen under antiretroviral kombinationsterapi (CART) och dessa patienter bör övervakas på sedvanligt sätt. Vid tecken på förvärrad leversjukdom hos dessa patienter måste uppehåll eller utsättande av behandlingen övervägas. Det skall emellertid noteras att ALAT-förhöjning kan ingå som del i sänkningen av HBV under behandling med tenofovir, se ovan *Exacerbationer av hepatit*.

Användning med vissa antivirala medel mot hepatit C

Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil med ledipasvir/sofosbuvir eller sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir har visats höja plasmakoncentrationerna av tenofovir, särskilt när de använts tillsammans med en hiv-behandling som innehåller tenofoviridisoproxil och en farmakokinetisk förstärkare (ritonavir eller kobicistat). Säkerheten för tenofoviridisoproxil i samband med ledipasvir/sofosbuvir eller sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och en

farmakokinetisk förstärkare har inte fastställts. De eventuella riskerna och fördelarna som är förenade med samtidig administrering av ledipasvir/sofosbuvir eller sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir med tenofovirdisoproxil givna tillsammans med en förstärkt hiv-proteashämmare (t.ex. atazanavir eller darunavir) bör tas under övervägande, särskilt hos patienter som löper ökad risk för renal dysfunktion. Patienter som får ledipasvir/sofosbuvir eller sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir samtidigt med tenofovirdisoproxil och en förstärkt hiv-proteashämmare ska övervakas med avseende på biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos (t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirus retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådås att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Äldre

Tenofovirdisoproxil har inte studerats hos patienter över 65 år. Det är mer sannolikt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion och försiktighet bör därför iaktas vid behandling av äldre patienter med tenofovirdisoproxil.

Laktos

Tenofovir disoproxil Zentiva innehåller laktosmonohydrat. Därför bör patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Baserat på resultaten av *in vitro*-experiment och den kända elimineringsvägen för tenofovir, är potentialen låg för CYP450-förmedlade interaktioner mellan tenofovir och andra läkemedel.

Samtidig användning rekommenderas inte

Tenofovir disoproxil Zentiva skall inte administreras samtidigt med andra läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.

Tenofovir disoproxil Zentiva skall inte administreras samtidigt med adefovirdipivoxil.

Didanosin

Samtidig administrering med tenofovirdisoproxil och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och tabell 1).

Läkemedel som elimineras via njurarna

Eftersom tenofovir elimineras främst via njurarna kan samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och läkemedel som sätter ned njurfunktionen eller konkurrerar om aktiv tubulär sekretion via transportproteinerna hOAT 1, hOAT 3 eller MRP 4 (t.ex. cidofovir) höja serumkoncentrationerna av tenofovir och/eller de samtidigt administrerade läkemedlen.

Användning av tenofovirdisoproxil bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel. Några exempel inkluderar, men är inte begränsade till, aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir och interleukin-2 (se avsnitt 4.4).

Med tanke på att takrolimus kan påverka njurfunktionen, rekommenderas noggrann övervakning när det administreras samtidigt med tenofovirdisoproxil.

Övriga interaktioner

Interaktioner mellan tenofovirdisoproxil och proteashämmare och antiretrovirala medel som inte är proteashämmare visas i tabell 1 nedan (ökning visas som "↑"e minskning som "↓"n oförändrat som "↔", två gånger dagligen som "b.i.d." och en gång dagligen som "q.d.").

Tabell 1: Interaktioner mellan tenofovirdisoproxil och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Antiretrovirala läkemedel		
Proteashämmare		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d./245 q.d.)	Atazanavir: AUC: navir: C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ovir: C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen skall övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./245 q.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ingen signifikant effekt på farmakokinetiska parametrar för lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ovir: C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen skall övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d./245q.d.)	Darunavir: Ingen signifikant effekt på farmakokinetiska parametrar för darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ovir: C _{min} : ↑ 37 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen skall övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
NRTI		
Didanosin	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40–60 %, vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar. Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin i en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av CD4-celtalet, möjligen beroende på en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin given samtidigt med tenofovirdisoproxil har associerats med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapivikt för flera testade kombinationer för behandling av hiv-1-infektion.	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovirdisoproxil bör inte administreras samtidigt med adefovirdipivoxil (se avsnitt 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner vid samtidig administrering av tenofovirdisoproxil med entecavir.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoproxil
Virushämmande medel mot hepatit C-virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑UC: C _{max} : ↑ x: C _{min} : n: asv Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : n 42% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : n 63% Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : n 45% Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : x:47% C _{min} : n:47%	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och atazanavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: buvir C _{max} : x: bu GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 48% Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ovir: C _{max} : x:64% C _{min} : n:59%	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: a 34% C _{max} : x 34% C _{min} : n 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: o 98% C _{max} : x:79% C _{min} : n:163%	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoproxil
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ov40% C_{max}: ↔ C_{min}: n 91%</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisproxil
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med tenofoviridisproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och atazanavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 41% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% C _{min} : ↔	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och lopinavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir och efavirenz förväntas minska plasmakoncentrationen av velpatasvir. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir och behandlingar som innehåller efavirenz rekommenderas inte.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: aprevir C_{max}: ax: ap C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: avir: C_{max}: x: avi C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ovir: C_{max}: x: ovi C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir resulterande på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : x:19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : x:23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : x:25% C _{min} : ↔	Ingen dosjustering krävs.

¹ Data genererade från samtidig dosering med ledipasvir/sofosbuvir. Administrering med 12 timmars mellanrum gav liknande resultat.

² Den dominerande cirkulerande metaboliten av sofosbuvir.

³ Studie utförd med extra voxilaprevir 100 mg för att uppnå sådana voxilapreviexponeringar som förväntas hos patienter med HCV-infektion.

Studier utförda med andra läkemedel

Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (boostat ritonavir), metadon, ribavirin, rifampicin, takrolimus eller det hormonella antikonceptionsmedlet norgestim/etinylostradiol ledde inte till några kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner.

Tenofovirdisoproxil måste tas tillsammans med föda, eftersom föda ökar biotillgängligheten av tenofovir (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (över 1 000 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller foster-/neonatal toxicitet associerad med tenofovirdisoproxil. Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Användning av tenofovirdisoproxil kan övervägas under graviditet om det är nödvändigt.

Amning

Det har visats att tenofovir utsöndras i bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av tenofovir på nyfödda/spädbarn. Tenofovir disoproxil Zentiva ska därför inte användas under amning.

Generellt sett, bör hiv- och HBV-infekterade kvinnor enligt rekommendation inte amma sina spädbarn för att undvika överföring av hiv och HBV till barnet.

Fertilitet

Det finns begränsade kliniska data om effekten av tenofoviridisoproxil på fertilitet. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av tenofoviridisoproxil på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienterna bör dock informeras om att yrsel har rapporterats under behandling med tenofoviridisoproxil.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Hiv-1 och hepatit B: Hos patienter som behandlas med tenofoviridisoproxil har sällsynta fall av nedsatt njurfunktion, njursvikt och mindre vanliga fall av proximal renal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom), som ibland leder till skelettanomalier (som i sällsynta fall bidrar till frakturer) rapporterats. Övervakning av njurfunktionen rekommenderas för patienter som får Tenofovir disoproxil Zentiva (se avsnitt 4.4).

Hiv-1: Cirka en tredjedel av patienterna kan förväntas få biverkningar efter behandling med tenofoviridisoproxil i kombination med andra antiretrovirala medel. Reaktionerna är normalt lätta till måttliga gastrointestinala biverkningar. Cirka 1 % av de tenofoviridisoproxilbehandlade vuxna patienterna avbröt behandlingen på grund av gastrointestinala biverkningar.

Samtidig administrering av Tenofovir disoproxil Zentiva och didanosin rekommenderas inte eftersom den resulterar i en ökad risk för biverkningar (se avsnitt 4.5). Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Hepatit B: Cirka en fjärdedel av patienterna kan förväntas få biverkningar efter behandling med tenofoviridisoproxil, varav de flesta är lätta. I kliniska studier av HBV-infekterade patienter var illamående den vanligaste biverkningen av tenofoviridisoproxil (5,4 %).

Akut exacerbation av hepatit har rapporterats hos patienter på behandling liksom hos patienter efter utsättande av hepatit B-behandling (se avsnitt 4.4).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Bedömningen av biverkningar av tenofoviridisoproxil baseras på säkerhetsdata från kliniska studier och erfarenhet efter introduktion på marknaden. Alla biverkningar visas i tabell 2.

Kliniska studier- av hiv-1: Bedömningen av biverkningarna från kliniska hiv-1-studiedata baseras på erfarenhet från två studier med 653 tidigare behandlade patienter som behandlades med tenofoviridisoproxil (n = 443) eller placebo (n = 210) i kombination med andra antiretrovirala läkemedel i 24 veckor samt även från en dubbelblind, jämförande, kontrollerad studie där 600 tidigare obehandlade patienter behandlades med tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 299) eller stavudin (n = 301) i kombination med lamivudin och efavirenz i 144 veckor.

Kliniska studier av hepatit B: Bedömningen av biverkningar från kliniska HBV-studiedata baseras i första hand på erfarenhet från två dubbelblinda, jämförande, kontrollerade studier i vilka 641 vuxna patienter med kronisk hepatit B och kompenserad leversjukdom fick behandling med tenofoviridisoproxil 245 mg dagligen (n = 426) eller adefovirdipivoxil 10 mg dagligen (n = 215) i 48 veckor. De biverkningar som observerades vid fortsatt behandling i 384 veckor överensstämde med säkerhetsprofilen för tenofoviridisoproxil. Efter initial minskning med ungefär -4,9 ml/min (vid användning av Cockcroft-Gault-ekvationen) eller -3,9 ml/min/1,73 m² (vid användning av ekvationen för kostmodifiering vid kronisk njursvikt [modification of diet in renal disease, MDRD]) efter de första 4 behandlingsveckorna, var den årliga minskningen av njurfunktionen efter baseline, som rapporterades hos patienter behandlade med tenofoviridisoproxil -1,41 ml/min per år (vid användning av Cockcroft-Gault-ekvationen) och -0,74 ml/min/1,73 m² per år (vid användning av MDRD-ekvationen).

Patienter med dekompenenserad leversjukdom: Säkerhetsprofilen för tenofoviridisoproxil hos patienter med dekompenenserad leversjukdom utvärderades i en dubbelblind, aktivt kontrollerad studie (GS-US-174-0108) i vilken vuxna patienter fick behandling med tenofoviridisoproxil (n = 45) eller emtricitabin plus tenofoviridisoproxil (n = 45) eller entecavir (n = 22) i 48 veckor.

I den arm som fick tenofoviridisoproxil avbröt 7 % av patienterna behandlingen på grund av en biverkning, 9 % av patienterna upplevde en bekräftad höjning av serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl eller bekräftad serumfosfat < 2 mg/dl till och med vecka 48; det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan den kombinerade tenofovirmarmen och entecavirmarmen. Efter 168 veckor drabbades 16 % (7/45) i gruppen som fick tenofoviridisoproxil, 4 % (2/45) i gruppen som fick emtricitabin plus tenofoviridisoproxil och 14 % (3/22) i gruppen som fick entecavir av tolerabilitetssvikt. Tretton procent (6/45) i gruppen som fick tenofoviridisoproxil, 13 % (6/45) i gruppen som fick emtricitabin plus tenofoviridisoproxil och 9 % (2/22) i gruppen som fick entecavir hade bekräftad höjning av serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl eller bekräftad serumfosfat < 2 mg/dl.

I denna patientpopulation med dekompenenserad leversjukdom var dödsfallsfrekvensen vid vecka 168 13 % (6/45) i gruppen som fick tenofoviridisoproxil, 11 % (5/45) i gruppen som fick emtricitabin plus tenofoviridisoproxil samt 14 % (3/22) i gruppen som fick entecavir. Frekvensen hepatocellulärt karcinom var 18 % (8/45) i gruppen som fick tenofoviridisoproxil, 7 % (3/45) i gruppen som fick emtricitabin plus tenofoviridisoproxil och 9 % (2/22) i gruppen som fick entecavir.

Försökspersoner med hög CPT-poäng vid baseline löpte större risk att utveckla allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.4).

Patienter med lamivudinresistent kronisk hepatit B: Inga nya biverkningar mot tenofoviridisoproxil identifierades i en randomiserad, dubbelblind studie (GS-US-174-0121) i vilken 280 lamivudinresistent patienter fick behandling med tenofoviridisoproxil (n = 141) eller emtricitabin/tenofoviridisoproxil (n = 139) i 240 veckor.

Biverkningar med misstänkt (åtminstone möjligt) samband med behandlingen redovisas för varje organsystem samt med frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) eller sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tabell 2: Sammanfattning i tabellform av biverkningar associerade med tenofoviridisoproxil baserad på kliniska studier och erfarenhet efter introduktion på marknaden

Frekvens	tenofoviridisoproxil
<i>Metabolism och nutrition:</i>	
Mycket vanliga:	hypofosfatemi ¹
Mindre vanliga:	hypokalemi ¹
Sällsynta:	laktacidosis
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Mycket vanliga:	yrsel
Vanliga:	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Mycket vanliga:	diarré, kräkning, illamående
Vanliga:	buksmärta, utspänd buk, flatulens
Mindre vanliga:	pankreatit
<i>Lever och gallvägar:</i>	
Vanliga:	förhöjda transaminaser
Sällsynta:	leversteatos, hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Mycket vanliga:	hudutslag
Sällsynta:	angioödem
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv:</i>	

Frekvens	tenofovirdisoproxil
Mindre vanliga:	rabdomyolys ¹ , muskelsvaghet ¹
Sällsynta:	osteomalaci (manifesterad som skelettsmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer) ^{1, 2} , myopati ¹
<i>Njurar och urinvägar:</i>	
Mindre vanliga:	förhöjda kreatininvärden, proximal renal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom)
Sällsynta:	akut njursvikt, njursvikt, akut tubulär nekros, nefrit (inklusive akut interstitiell nefrit) ² , nefrogen diabetes insipidus
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	
Mycket vanliga:	asteni
Vanliga:	trötthet

¹ Denna biverkning kan förekomma som en följd av proximal renal tubulopati. Den anses inte ha något orsakssamband med tenofovirdisoproxil i frånvaro av detta tillstånd.

² Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktion på marknaden men observerades inte i randomiserade kontrollerade kliniska studier eller programmet för utökad tillgång till tenofovirdisoproxil. Frekvenskategorin bedömdes utgående från en statistisk beräkning baserad på det totala antalet patienter som exponerats för tenofovirdisoproxil i randomiserade kontrollerade kliniska studier och programmet för utökad tillgång (n = 7 319).

Beskrivning av valda biverkningar

Hiv-1 och hepatit B:

Nedsatt njurfunktion

Eftersom Tenofovir disoproxil Zentiva kan orsaka njurskada rekommenderas övervakning av njurfunktionen (se avsnitt 4.4 och 4.8 *Sammanfattning av säkerhetsprofil*). Proximal renal tubulopati läker ut eller förbättras efter utsättande av tenofovirdisoproxil. Hos vissa patienter gick emellertid inte sänkningar av kreatininclearance tillbaka helt trots utsättande av tenofovirdisoproxil. Patienter som löper risk för nedsatt njurfunktion (till exempel patienter med renala riskfaktorer vid baseline, framskriden hiv-sjukdom eller patienter som samtidigt får nefrotoxiska läkemedel) löper ökad risk för ofullständig återhämtning av njurfunktionen, trots utsättande av tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.4).

Hiv-1:

Interaktion med didanosin

Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin rekommenderas inte eftersom den resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40–60 %, vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.5). Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Hepatit B:

Exacerbationer av hepatit under behandling

I studier på patienter som inte tidigare behandlats med nukleosider uppträdde ALAT-förhöjningar under behandling > 10 gånger ULN (övre normalgränsen) och > 2 gånger baseline hos 2,6 % av de tenofoviridisoproxilbehandlade. ALAT-förhöjning under behandling hade en mediantid till debut på 8 veckor, försvann vid fortsatt behandling och var, hos majoriteten av fallen, associerad med en sänkning med $\geq 2 \log_{10}$ kopior/ml av den virusmängd som föregick eller sammanföll med ALAT-förhöjningen. Regelbunden kontroll av leverfunktionen rekommenderas under behandling (se avsnitt 4.4).

Exacerbationer av hepatit efter utsättande av behandling

Hos HBV-infekterade patienter har kliniska och laboratoriemässiga tecken på exacerbationer av hepatit uppträtt efter utsättande av HBV-behandling (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Hiv-1

Bedömningen av biverkningar baseras på två randomiserade studier (studie GS-US-104-0321 och GS-US-104-0352) på 184 hiv-1-infekterade pediatrika patienter (i åldern 2 till < 18 år) som behandlades med tenofoviridisoproxil (n = 93) eller placebo/aktivt jämförelseläkemedel (n = 91) i kombination med andra antiretrovirala medel i 48 veckor (se avsnitt 5.1). De biverkningar som observerades hos pediatrika patienter som fått behandling med tenofoviridisoproxil överensstämde med dem som observerades i kliniska studier av tenofoviridisoproxil hos vuxna (se avsnitt 4.8 *Sammanfattning av biverkningar i tabellform* och 5.1).

Minskningar av BMD har rapporterats hos pediatrika patienter. Hos hiv-1-infekterade ungdomar var de BMD Z-poäng som observerades hos patienter som fick tenofoviridisoproxil lägre än de som observerades hos patienter som fick placebo. Hos hiv-1-infekterade barn var de BMD Z-poäng som observerades hos patienter som gick över till tenofoviridisoproxil lägre än de som observerades hos patienter som stod kvar på sin behandlingsregim innehållande stavudin eller zidovudin (se avsnitt 4.4 och 5.1).

I studie GS-US-104-0352 avbröt fyra av 89 pediatrika patienter som exponerats för tenofoviridisoproxil (medianexponering för tenofoviridisoproxil 312 veckor) på grund av biverkningar som överensstämmer med proximal renal tubulopati. Sju patienter hade uppskattade värden för glomerulär filtrationshastighet (GFR) mellan 70 och 90 ml/min/1,73 m². Av dessa fick två patienter en kliniskt betydelsefull sänkning av uppskattat GFR vilket förbättrades efter att tenofoviridisoproxil satts ut.

Kronisk hepatit B

Bedömningen av biverkningar baseras på en randomiserad studie (studie GS-US-174-0115) på 106 ungdomar (12 till < 18 år) med kronisk hepatit B som behandlades med tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 veckor. De biverkningar som observerades hos ungdomar som behandlades med tenofoviridisoproxil överensstämde med de som observerades i kliniska studier av tenofoviridisoproxil hos vuxna (se avsnitt 4.8 *Sammanfattning av biverkningar i tabellform* och 5.1).

Minskningar av BMD har observerats hos HBV-infekterade ungdomar. De BMD Z-poäng som observerades hos patienter som fick tenofoviridisoproxil var lägre än de som observerades hos patienter som fick placebo (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Andra särskilda populationer

Äldre

Tenofoviridisoproxil har inte studerats hos patienter över 65 år. Det är mer sannolikt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion, och försiktighet bör därför iaktas vid behandling av äldre patienter med tenofoviridisoproxil (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom tenofoviridisoproxil kan orsaka njurtoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med Tenofoviridisoproxil

Zentiva (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2). Användning av tenofoviridisoproxil rekommenderas inte för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Symtom

Om överdosering inträffar måste man övervaka patienten vad gäller tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8 och 5.3) och tillämpa understödande standardbehandling efter behov.

Behandling

Tenofovir kan elimineras med hemodialys; medianvärdet för clearance av tenofovir vid hemodialys är 134 ml/min. Det är inte känt om tenofovir kan elimineras med peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, omvända transkriptashämmare av nukleosid- och nukleotidtyp,
ATC-kod: J05AF07.

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Tenofoviridisoproxilfosfat är fosfatsaltet av prodrugen tenofoviridisoproxil. Tenofoviridisoproxil absorberas och omvandlas till den aktiva substansen tenofovir, som är en nukleosidmonofosfat- (nukleotid)-analog. Tenofovir omvandlas därefter till den aktiva metaboliten, tenofovidifosfat, en obligat kedjeterminator, genom konstitutivt uttryckta cellulära enzymer. Tenofovidifosfat har en intracellulär halveringstid på 10 timmar i aktiverade och 50 timmar i vilande perifera mononukleära blodceller (PBMC). Tenofovidifosfat hämmar hiv-1-omvänd transkriptas och HBV-polymeras via kompetitiv hämning med det naturliga deoxiribonukleotidsubstratet och, efter inkorporering i DNA, via DNA-kedjeavbrott. Tenofovidifosfat är en svag inhibitor av cellulära polymeraser α , β och γ . Vid koncentrationer på upp till 300 $\mu\text{mol/l}$ har tenofovir även visat sig sakna effekt på syntesen av mitokondrie-DNA eller produktionen av mjölksyra i *in vitro*-analyser.

Data avseende hiv

Antiviral aktivitet mot hiv in vitro: Den koncentration av tenofovir som krävs för 50 % inhibition (EC_{50}) av laboriestammen hiv-1_{IIIB} av vildtyp är 1–6 $\mu\text{mol/l}$ i lymfoida cellinjer och 1,1 $\mu\text{mol/l}$ mot primära hiv-1-subtyp B-isolat i PBMC. Tenofovir är också aktivt mot hiv-1 subtyp A, C, D, E, F, G och O samt mot hiv_{BaL} i primära monocytt-/makrofagceller. Tenofovir visar aktivitet *in vitro* mot hiv-2, med en EC_{50} på 4,9 $\mu\text{mol/l}$ i MT-4-celler.

Resistens: Stammar av hiv-1 med reducerad känslighet för tenofovir och en K65R-mutation i omvända transkriptasen har selekterats *in vitro* och hos vissa patienter (se *Klinisk effekt och säkerhet*). Tenofoviridisoproxil bör undvikas hos antiretroviralt behandlade patienter som har stammar innehållande K65R-mutationen (se avsnitt 4.4). Dessutom har en K70E-substitution i hiv-1 omvänt transkriptas selekterats av tenofovir vilket leder till en smärre reduktion av känsligheten för tenofovir.

Kliniska studier på tidigare behandlade patienter har skattat anti-hiv-aktiviteten hos tenofoviridisoproxil 245 mg mot stammar av hiv-1 med resistens mot nukleosidhämmare. Resultaten tyder på att hiv-patienter vilkas virusuttryck omfattade 3 eller fler tymidinanalog-associerade mutationer (Thymidine analogue Associated Mutations, TAM) som inkluderade antingen M41L eller L210W omvänt transkriptas mutation uppvisade nedsatt mottaglighet för behandlingen med tenofoviridisoproxil 245 mg.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekterna av tenofoviridisoproxil hos tidigare behandlade och tidigare obehandlade hiv-1-infekterade vuxna har visats i studier med 48 veckors respektive 144 veckors varaktighet.

I studien GS-99-907 behandlades 550 tidigare behandlade vuxna patienter med placebo eller tenofoviridisoproxil 245 mg i 24 veckor. Genomsnittligt baseline CD4-celltal var 427 celler/mm³, genomsnittlig baseline plasma-hiv-1-RNA-nivå var 3,4 log₁₀ kopior/ml (78 % av patienterna hade en virusmängd på < 5 000 kopior/ml) och genomsnittlig längd av tidigare hiv-behandling var 5,4 år. Baseline genotypisk analys av hiv-isolat från 253 patienter avslöjade att 94 % av patienterna hade hiv-1-resistensmutationer associerade med omvända transkriptashämmare av nukleosidtyp, 58 % hade mutationer associerade med proteashämmare och 48 % hade mutationer associerade med omvända transkriptashämmare av icke-nukleosidtyp.

Vecka 24 var den tidsviktade genomsnittliga skillnaden från baseline i log₁₀ plasma hiv-1-RNA-nivåer (DAVG₂₄) -0,03 log₁₀ kopior/ml och -0,61 log₁₀ kopior/ml för de som fick placebo respektive de som fick tenofoviridisoproxil 245 mg (p < 0,0001). En statistiskt signifikant förändring till fördel för tenofoviridisoproxil 245 mg sågs i den tidsviktade genomsnittliga skillnaden från baseline vid vecka 24 (DAVG₂₄) för CD4-tal (+13 celler/mm³ för tenofoviridisoproxil 245 mg *mot* -11 celler/mm³ för placebo, p-värde = 0,0008.) Den antivirala responsen på tenofoviridisoproxil varade 48 veckor (DAVG₄₈ var -0,57 log₁₀ kopior/ml, andelen patienter med hiv-1-RNA under 400 eller 50 kopior/ml var 41 % respektive 18 %). Åtta (2 %) patienter som behandlats med 245 mg tenofoviridisoproxil utvecklade K65R-mutationen inom de 48 första veckorna.

Den 144-veckors dubbelblinda aktivt kontrollerade fasen av studien GS-99-903 utvärderade effekt och säkerhet av tenofoviridisoproxil 245 mg *mot* stavudin när det används i kombination med lamivudin och efavirenz hos hiv-1-infekterade vuxna patienter, tidigare obehandlade med antiretroviral terapi. Genomsnittligt baseline CD4-celltal var 279 celler/mm³, genomsnittlig baseline plasma hiv-1-RNA-nivå var 4,91 log₁₀ kopior/ml, 19 % av patienterna hade symptomatisk hiv-1-infektion och 18 % hade AIDS. Patienterna var indelade efter baseline hiv-1-RNA och CD4-tal. Fyrtiotre procent av patienterna hade vid baseline virusmängd > 100 000 kopior/ml och 39 % hade CD4-celltal < 200 celler/ml.

Vid intent to treat-analys (avsaknad av data och byte av antiretroviral terapi (ART) betraktades som misslyckande) var andelen patienter med hiv-1-RNA under 400 kopior/ml och 50 kopior/ml vid 48 veckors behandling 80 % respektive 76 % i gruppen som behandlades med tenofoviridisoproxil 245 mg, jämfört med 84 % respektive 80 % i gruppen som behandlades med stavudin. Vid 144 veckor var andelen patienter med hiv-1-RNA under 400 kopior/ml och 50 kopior/ml 71 % respektive 68 % i gruppen som behandlades med tenofoviridisoproxil 245 mg, jämfört med 64 % respektive 63 % i gruppen som behandlades med stavudin.

Den genomsnittliga ändringen från baseline för hiv-1-RNA och CD4-talet vid 48 veckors behandling var likartad i båda behandlingsgrupperna (-3,09 och -3,09 log₁₀ kopior/ml; +169 och 167 celler/mm³ i gruppen med tenofoviridisoproxil 245 mg respektive stavudingruppen). Vid 144 veckors behandling var den genomsnittliga förändringen från baseline fortfarande jämförbar mellan de båda behandlingsgrupperna (-3,07 och -3,03 log₁₀ kopior/ml; +263 och +283 celler/mm³ i gruppen tenofoviridisoproxil 245 mg respektive stavudingruppen). En genomgående behandlingsrespons på tenofoviridisoproxil 245 mg observerades oberoende av baseline hiv-1-RNA och CD4-tal.

K65R-mutationen inträffade hos en något högre procentuell andel patienter i gruppen med tenofoviridisoproxil än i den aktiva kontrollgruppen (2,7 % *mot* 0,7 %). Efavirenz- eller lamivudin-resistens antingen föregick eller inträffade samtidigt med utvecklingen av K65R i samtliga fall. Åtta patienter hade hiv med K65R-uttryck i gruppen som fick tenofoviridisoproxil 245 mg, 7 av dessa fall inträffade under de första 48 behandlingsveckorna och det sista fallet under vecka 96. Fram till vecka 144 observerades ingen ytterligare utveckling av K65R. En patient i gruppen som fick tenofoviridisoproxil utvecklade K70E-substitutionen i viruset. Vid såväl genotyp- som fenotypanalys fanns inga tecken på andra resistensvägar mot tenofovir.

Data avseende HBV

Antiviral aktivitet mot HBV in vitro: Tenofovirs antivirala aktivitet *in vitro* mot HBV utvärderades i cellinjen HepG2 2.2.15. EC₅₀-värdena för tenofovir låg i intervallet från 0,14 till 1,5 µmol/l, med CC₅₀-värden (50 % cytotoxicitetskoncentration) > 100 µmol/l.

Resistens: Inga HBV-mutationer associerade med resistens mot tenofovirdisoproxil har identifierats (se *Klinisk effekt och säkerhet*). I cellbaserade analyser visade HBV-stammar som uttryckte mutationerna rtV173L, rtL180M och rtM204I/V, associerade med resistens mot lamivudin och telbivudin, en mottaglighet för tenofovir mellan 0,7 till 3,4 gånger den hos vildtypviruset. HBV-stammar som uttryckte mutationerna rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V och rtM250V, associerade med resistens mot entecavir, visade en mottaglighet för tenofovir mellan 0,6 till 6,9 gånger den hos vildtypviruset. HBV-stammar som uttryckte de adefovir-associerade resistensmutationerna rtA181V och rtN236T visade en mottaglighet för tenofovir som var mellan 2,9- och 10-faldig den hos vildtypviruset. Virus innehållande mutationen rtA181T förblev mottagliga för tenofovir med EC₅₀-värden 1,5 gånger den hos vildtypviruset.

Klinisk effekt och säkerhet

Den påvisade fördelen med tenofovirdisoproxil vid kompenserad och dekompenenserad sjukdom baseras på virologiska, biokemiska och serologiska svar hos vuxna med HBeAg-positiv och HBeAg-negativ kronisk hepatit B. Behandlade patienter inkluderade tidigare obehandlade patienter, patienter som tidigare behandlats med lamivudin eller adefovirdipivoxil samt patienter med resistensmutationer mot lamivudin och/eller adefovirdipivoxil vid baseline. Fördel har också påvisats på basis av histologiska svar hos kompenserade patienter.

Erfarenhet hos patienter med kompenserad leversjukdom vid vecka 48 (studierna GS-US-174-0102 och GS-US-174-0103)

I tabell 3 nedan visas 48-veckorsresultaten från två randomiserade, dubbelblinda fas 3-studier som jämförde tenofovirdisoproxil med adefovirdipivoxil hos vuxna patienter med kompenserad leversjukdom. Studie GS-US-174-0103 genomfördes på 266 (randomiserade och behandlade) HBeAg-positiva patienter medan studie GS-US-174-0102 genomfördes på 375 (randomiserade och behandlade) patienter negativa för HBeAg och positiva för HBeAb.

I båda dessa studier var tenofovirdisoproxil signifikant överlägset adefovirdipivoxil med avseende på det primära effektmåttet med fullständigt svar (definierat som HBV-DNA-nivå < 400 kopior/ml och förbättring med minst 2 poäng på Knodells nekroinflammationsskala utan försämring på Knodells fibrosskala). Behandling med tenofovirdisoproxil 245 mg var även associerad med signifikant större andel patienter med HBV-DNA < 400 kopior/ml, jämfört med behandling med adefovirdipivoxil 10 mg. Båda behandlingarna gav likartade resultat vad gäller histologiskt svar (definierat som förbättring med minst 2 poäng på Knodells nekroinflammationsskala utan försämring på Knodells fibrosskala) vecka 48 (se tabell 3 nedan).

I studie GS-US-174-0103 hade en signifikant större andel av patienter i tenofovirdisoproxilgruppen jämfört med adefovirdipivoxilgruppen normaliserat ALAT och en uppnådd HBsAg-förlust vid vecka 48 (se tabell 3 nedan).

Tabell 3: Effektparametrar hos kompenserade HBeAg-negativa och HBeAg-positiva patienter vid vecka 48

Parameter	Studie 174-0102 (HBeAg-negativa)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiva)	
	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 90
Fullständigt svar (%)^a	71*	49	67*	12
Histologi Histologiskt svar (%) ^b	72	69	74	68
Mediansänkning av HBV-DNA från baseline^c (log ₁₀ kopior/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV-DNA (%) < 400 kopior/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Normaliserat ALAT ^d	76	77	68*	54
Serologi (%) HBeAg-förlust/ serokonversion	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg- förlust/serokonversion	0/0	0/0	3*/1	0/0

*p-värde *mot* adefovirdipivoxil < 0,05.

^a Fullständigt svar definierat som HBV-DNA-nivå < 400 kopior/ml och förbättring med minst 2 poäng på Knodells nekroinflammationsskala utan försämring på Knodells fibrosskala.

^b Förbättring med minst 2 poäng på Knodells nekroinflammationsskala utan försämring på Knodells fibrosskala.

^c Medianförändring av HBV-DNA från baseline speglar endast skillnaden mellan HBV-DNA vid baseline och analysens detektionsgräns (LOD).

^d Populationen som användes för analys av ALAT-normalisering inbegrep endast patienter med ALAT över ULN vid baseline. n/a = ej relevant.

Tenofovirdisoproxil var associerat med signifikant större andelar patienter med ej påvisbart HBV-DNA (< 169 kopior/ml [< 29 IE/ml], gränsen för kvantifiering med Roche Cobas Taqmans HBV-analys) jämfört med adefovirdipivoxil (studie GS-US-174-0102 91 % respektive 56 % och studie GS-US-174-0103 69 % respektive 9 %).

Svaret på behandling med tenofovirdisoproxil var jämförbart hos patienter som tidigare behandlats med nukleosider (n = 51) och tidigare obehandlade patienter (n = 375) samt hos patienter med normalt ALAT (n = 21) respektive onormalt ALAT (n = 405) vid baseline när studierna GS-US-174-0102 och GS-US-174-0103 slogs samman. Fyrtionio av de 51 patienterna som tidigare behandlats med nukleosider hade behandlats med lamivudin. Sjuttio tre procent av de som tidigare behandlats med nukleosider och 69 % av de tidigare obehandlade patienterna uppnådde fullständigt behandlingssvar, 90 % av de tidigare behandlade och 88 % av de tidigare obehandlade patienterna uppnådde suppression av HBV-DNA < 400 kopior/ml. Samtliga patienter med normalt ALAT vid baseline och 88 % av patienterna med onormalt ALAT vid baseline uppnådde suppression av HBV-DNA < 400 kopior/ml.

Erfarenhet av behandling efter vecka 48 i studierna GS-US-174-0102 och GS-US-174-0103

I studierna GS-US-174-0102 och GS-US-174-0103 gick patienterna efter dubbelblind behandling i 48 veckor (antingen tenofovirdisoproxil 245 mg eller adefovirdipivoxil 10 mg) utan behandlingsavbrott

över till öppen behandling med tenofovirdisoproxil. I studierna GS-US-174-0102 och GS-US-174-0103 fortsatte 77 % respektive 61 % av patienterna i studien till och med vecka 384. Vid vecka 96, 144, 192, 240, 288 och 384 upprätthölls virussuppression, biokemiska och serologiska svar med fortsatt behandling med tenofovirdisoproxil (se tabell 4 och 5 nedan).

Tabell 4: Effektparametrar hos kompenserade HBeAg-negativa patienter vid vecka 96, 144, 192, 240, 288 och 384 i öppen behandling

Studie 174-0102 (HBeAg-negativa)												
Parameter ^a	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoxil 10 mg med övergång till tenofovirdisoproxil 245 mg n = 125					
	96 ^b	144 ^e	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
Vecka	96 ^b	144 ^e	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV-DNA (%) < 400 kopior/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
Normaliserat ALAT (%) ALAT^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologi (%) HBeAg-förlust/ 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
HBsAg-förlust/ serokonversion	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Baserat på LTE-analys (Long Term Evaluation-algorithm) – Patienter som avbröt studien vid någon tidpunkt före vecka 384 på grund av ett i protokollet definierat effektmått, liksom de som slutförde vecka 384, är inkluderade i nämnaren.

^b 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 48 veckors öppen behandling.

^c 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 48 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

^d Populationen som användes för analys av ALAT-normalisering inbegrep endast patienter med ALAT över ULN (övre normalgräns) vid baseline.

^e 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 96 veckors öppen behandling.

^f 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 96 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

^g 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 144 veckors öppen behandling.

^h 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 144 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

ⁱ 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 192 veckors öppen behandling.

^j 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 192 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

^k En patient i denna grupp blev HBsAg-negativ för första gången, när denne besöktes vecka 240 och detta pågick vid sista tidpunkten för datainsamling i studien. Patientens HBsAg-förlust bekräftades dock slutligen vid det följande besöket.

^l 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 240 veckors öppen behandling.

^m 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 240 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

ⁿ Siffrorna som presenteras är kumulativa procentandelar baserade på en Kaplan-Meier-analys som exkluderar data som samlats in efter tillägg av emtricitabin till den öppna behandlingen med tenofovirdisoproxil (KM-tenofovirdisoproxil).

^o 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 336 veckors öppen behandling.

^p 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 336 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

n/a = ej relevant.

Tabell 5: Effektparametrar hos kompenserade HBeAg-positiva patienter vid vecka 96, 144, 192, 240, 288 och 384 i öppen behandling

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

^a Baserat på LTE-analys (Long Term Evaluation-algorithm) – Patienter som avbröt studien vid någon tidpunkt före vecka 384 på grund av ett i protokollet definierat effektmått, liksom de som slutförde vecka 384, är inkluderade i nämnaren.

^b 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 48 veckors öppen behandling.

^c 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 48 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

^d Populationen som användes för analys av ALAT-normalisering inbegrep endast patienter med ALAT över ULN (övre normalgräns) vid baseline.

^e 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 96 veckors öppen behandling.

^f 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 96 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

^g Siffrorna som presenteras är kumulativa procentandelar baserade på en Kaplan-Meier-analys som inkluderar data som samlats in efter tillägg av emtricitabin till den öppna behandlingen med tenofovirdisoproxil (KM-ITT).

^h 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 144 veckors öppen behandling.

ⁱ 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 144 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

^j 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 192 veckors öppen behandling.

^k 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 192 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

^l Siffrorna som presenteras är kumulativa procentandelar baserade på en Kaplan-Meier-analys som exkluderar data som samlats in efter tillägg av emtricitabin till den öppna behandlingen med tenofovirdisoproxil (KM-tenofovirdisoproxil).

^m 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 240 veckors öppen behandling.

ⁿ 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 240 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

^o 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovirdisoproxil följdes av 336 veckors öppen behandling.

^p 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 336 veckors öppen behandling med tenofovirdisoproxil.

Parade leverbiopsidata vid baseline och vid vecka 240 fanns tillgängliga för 331/489 patienter som var kvar i studierna GS-US-174-0102 och GS-US-174-0103 vid vecka 240 (se tabell 6 nedan). Nittiofem procent (225/237) av patienterna utan cirros vid baseline och 99 % (93/94) av patienterna med cirros vid baseline hade antingen ingen förändring eller en förbättring av fibros (Ishaks fibrosskala). Av de 94 patienterna med cirros vid baseline (Ishaks fibrosskala: 5 - 6), fick 26 % (24)

ingen förändring på Ishaks fibrosskala och 72 % (68) fick regression av cirros vid vecka 240 med en reduktion på Ishaks fibrosskala på minst 2 poäng.

Tabell 6: Histologiskt svar (%) hos kompenserade HBeAg-negativa och HBeAg-positiva patienter vid vecka 240 jämfört med baseline

	Studie 174-0102 (HBeAg-negativa)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiva)	
	Tenofovir- disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg med övergång till tenofovir-disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir- disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg med övergång till tenofovir-disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Histologiskt svar ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Populationen som användes för analys av histologi inbegrep endast patienter med tillgängliga leverbiopsidata (saknade = exkluderade) vid vecka 240. Svar efter tillägg av emtricitabin är exkluderade (totalt 17 patienter i båda studierna).

^b Förbättring med minst 2 poäng på Knodells nekroinflammationsskala utan försämring på Knodells fibrosskala.

^c 48 veckors dubbelblind behandling med tenofovir-disoproxil följdes av upp till 192 veckors öppen behandling.

^d 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av upp till 192 veckors öppen behandling med tenofovir-disoproxil.

Erfarenhet hos patienter med samtidig hiv-infektion som tidigare behandlats med lamivudin

I en randomiserad, 48-veckors, dubbelblind, kontrollerad studie av tenofovir-disoproxil 245 mg på vuxna patienter med samtidig infektion av hiv-1 och kronisk hepatit B och som tidigare behandlats med lamivudin (studie ACTG 5127) var de genomsnittliga serum-HBV-DNA-nivåerna vid baseline hos patienter som randomiserades till tenofovirarmen 9,45 log₁₀ kopior/ml (n = 27). Hos de patienter för vilka det fanns 48-veckorsdata var behandlingen med tenofovir-disoproxil 245 mg associerad med en genomsnittlig förändring av serum-HBV-DNA från baseline på -5,74 log₁₀ kopior/ml (n = 18). Dessutom hade 61 % av patienterna normalt ALAT vid vecka 48.

Erfarenhet hos patienter med ihållande virusreplikation (studie GS-US-174-0106)

Effekten och säkerheten hos tenofovir-disoproxil 245 mg eller tenofovir-disoproxil 245 mg plus 200 mg emtricitabin har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind studie (studie GS-US-174-0106) på HBeAg-positiva och HBeAg-negativa vuxna patienter som hade ihållande viremi (HBV-DNA ≥ 1 000 kopior/ml) när de fick adefovirdipivoxil 10 mg i över 24 veckor. Vid baseline hade 57 % av patienterna som randomiserades till tenofovir-disoproxil mot 60 % av patienterna som randomiserades till gruppen som behandlades med emtricitabin plus tenofovir-disoproxil tidigare behandlats med lamivudin. Vid vecka 24 hade behandling med tenofovir-disoproxil totalt resulterat i att 66 % (35/53) av patienterna hade HBV-DNA < 400 kopior/ml (< 69 IE/ml) mot 69 % (36/52) av patienterna som behandlades med emtricitabin plus tenofovir-disoproxil (p = 0,672). Dessutom hade 55 % (29/53) av patienterna som behandlades med tenofovir-disoproxil ej påvisbart HBV-DNA (< 169 kopior/ml [< 29 IE/ml], gränsen för kvantifiering med Roche Cobas TaqMan HBV-analys) mot 60 % (31/52) av patienterna som behandlades med emtricitabin plus tenofovir-disoproxil (p = 0,504). Jämförelser mellan behandlingsgrupperna efter vecka 24 är svåra att tolka eftersom proverna hade valmöjligheten att intensifiera behandlingen till öppen behandling med emtricitabin plus tenofovir-disoproxil. Långtidsstudier för att utvärdera fördel/risk med dubbelbehandling med emtricitabin plus tenofovir-disoproxil hos patienter infekterade med enbart HBV pågår.

Erfarenhet hos patienter med dekompenenserad leversjukdom vid 48 veckor (studie GS-US-174-0108)

Studie GS-US-174-0108 är en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie som utvärderar säkerheten och effekten med tenofovir-disoproxil (n = 45), emtricitabin plus tenofovir-disoproxil (n = 45) och entecavir (n = 22) hos patienter med dekompenenserad leversjukdom. I den arm som behandlades med tenofovir-disoproxil hade patienterna en genomsnittlig CPT-poäng på 7,2, genomsnittligt HBV-DNA på

5,8 log₁₀ kopior/ml och genomsnittligt serum-ALAT på 61 E/l vid baseline. Fyrtiofem procent (19/45) av patienterna hade tidigare behandlats med lamivudin i minst 6 månader, 20 % (9/45) av patienterna hade tidigare behandlats med adefovirdipivoxil och 9 av 45 patienter (20 %) hade resistensmutationer mot lamivudin och/eller adefovirdipivoxil vid baseline. De ko-primära effektmåten för säkerhet var avbrott på grund av en biverkning och bekräftad höjning av serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl eller bekräftad serumfosfat < 2 mg/dl.

Hos patienter med CPT-poäng ≤ 9 uppnådde 74 % (29/39) av patienterna i gruppen som fick tenofoviridisoproxil och 94 % (33/35) av patienterna i gruppen som fick emtricitabin plus tenofoviridisoproxil HBV-DNA < 400 kopior/ml efter 48 behandlingsveckor.

Sammantaget är data från denna studie alltför begränsade att för det skall gå att dra några definitiva slutsatser om jämförelsen av emtricitabin plus tenofoviridisoproxil *mot* tenofoviridisoproxil (se tabell 7 nedan).

Tabell 7: Säkerhets- och effektparametrar hos dekompenenserade patienter vid vecka 48

Parameter	Studie 174-0108		
	Tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) n = 22
Tolerabilitetssvikt (permanent avbrott av studieläkemedlet på grund av en biverkning som uppträder under behandling) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Bekräftad höjning av serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl från baseline eller bekräftad serumfosfat < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV-DNA n (%) < 400 kopior/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALAT n (%) Normalt ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
≥ 2 poäng minskning av CPT från baseline n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Genomsnittlig förändring från baseline av CPT-poäng	-0,8	-0,9	-1,3
Genomsnittlig förändring från baseline av MELD-poäng	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-värde för jämförelse av kombinerad tenofovirarmen *mot* entecavirarmen = 0,622.

^b p-värde för jämförelse av kombinerad tenofovirarmen *mot* entecavirarmen = 1,000.

Erfarenhet av behandling efter 48 veckor i studie GS-US-174-0108

Användande av en analys av de patienter som avbrutit/bytt = där behandlingen misslyckats, uppnådde 50 % (21/42) i gruppen som fick tenofoviridisoproxil, 76 % (28/37) i gruppen som fick emtricitabin plus

tenofoviridisoproxil samt 52 % (11/21) i gruppen som fick entecavir HBV-DNA < 400 kopior/ml vid vecka 168.

Erfarenhet hos patienter med lamivudinresistent HBV efter 240 veckor (studie GS-US-174-0121)

Effekt och säkerhet av 245 mg tenofoviridisoproxil utvärderades i en randomiserad, dubbelblind studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positiva och HBeAg-negativa patienter (n = 280) med kompenserad leversjukdom, viremi (HBV-DNA \geq 1 000 IE/ml) och genotypiska tecken på lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rtL180M). Bara fem patienter hade adefovir-associerade resistensmutationer vid baseline. 141 och 139 vuxna patienter randomiserades till en behandlingsarm med tenofoviridisoproxil respektive emtricitabin plus tenofoviridisoproxil. Demografi vid baseline var likartad mellan de två behandlingsarmarna: Vid baseline var 52,5 % av patienterna HBeAg-negativa, 47,5 % var HBeAg-positiva. Den genomsnittliga HBV-DNA-nivån var 6,5 log₁₀ kopior/ml och genomsnittligt ALAT var 79 E/l.

Efter 240 veckors behandling hade 117 av 141 patienter (83 %) som randomiserats till tenofoviridisoproxil ett HBV-DNA på < 400 kopior/ml och hos 51 av 79 patienter (65 %) normaliserades ALAT. Efter 240 veckors behandling med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil hade 115 av 139 patienter (83 %) ett HBV-DNA < 400 kopior/ml och hos 59 av 83 patienter (71 %) normaliserades ALAT. Bland de HBeAg-positiva patienter som randomiserades till tenofoviridisoproxil förekom HBeAg-förlust hos 16 av 65 patienter (25 %) och anti-HBe-serokonversion förekom hos 8 av 65 patienter (12 %) vid vecka 240. Bland de HBeAg-positiva patienter som randomiserades till emtricitabin plus tenofoviridisoproxil förekom HBeAg-förlust hos 13 av 68 patienter (19 %) och 7 av 68 patienter (10 %) upplevde anti-HBe-serokonversion till och med vecka 240. Två patienter randomiserade till tenofoviridisoproxil upplevde HBsAg-förlust vid vecka 240 men ingen anti-HBs-serokonversion. Fem patienter som randomiserats till emtricitabin plus tenofoviridisoproxil upplevde HBsAg-förlust, varav 2 av dessa 5 patienter upplevde anti-HBs-serokonversion.

Klinisk resistens

Fyrahundratjugosex HBeAg-negativa (GS-US-174-0102, n = 250) och HBeAg-positiva (GS-US-174-0103, n = 176) patienter som initialt randomiserades till dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil och sedan gick över till öppen behandling med tenofoviridisoproxil utvärderades för genotypiska förändringar i HBV-polymeras från baseline. Genotypiska utvärderingar genomfördes vecka 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) och 384 (n = 2) på alla patienter med HBV-DNA > 400 kopior/ml och visade ingen utveckling av mutationer associerade med resistens mot tenofoviridisoproxil hos patienter som behandlats med tenofoviridisoproxil som monoterapi.

Tvåhundra femton HBeAg-negativa (GS-US-174-0102, n = 125) och HBeAg-positiva (GS-US-174-0103, n = 90) patienter som initialt randomiserades till dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil och sedan gick över till öppen behandling med tenofoviridisoproxil utvärderades för genotypiska förändringar i HBV-polymeras från baseline. Genotypiska utvärderingar utfördes vid vecka 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) och 384 (n = 2) på alla patienter med HBV-DNA > 400 kopior/ml. Dessa utvärderingar visade ingen utveckling av mutationer associerade med resistens mot tenofoviridisoproxil hos patienter som behandlats med tenofoviridisoproxil som monoterapi.

I studie GS-US-174-0108 fick 45 patienter (inklusive 9 patienter med resistensmutationer mot lamivudin och/eller adefovirdipivoxil vid baseline) tenofoviridisoproxil i upp till 168 veckor. Genotypiska data från parade HBV-isolat vid baseline och under behandling var tillgängliga för 6/8 patienter med HBV-DNA > 400 kopior/ml vid vecka 48. Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofoviridisoproxil identifierades i dessa isolat. Genotypisk analys gjordes för 5 patienter i den behandlingsarm som fick tenofoviridisoproxil även efter vecka 48. Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofoviridisoproxil identifierades hos dessa patienter.

I studie GS-US-174-0121 fick 141 patienter med resistenssubstitutioner mot lamivudin vid baseline tenofoviridisoproxil i upp till 240 veckor. Kumulativt fanns det 4 patienter som upplevde en viremisk episod (HBV-DNA > 400 kopior/ml) vid sista tidpunkten för tenofoviridisoproxil. Bland dem var sekvensdata från parade HBV-isolat vid baseline och under behandling tillgängliga för 2 av 4 patienter.

Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofoviridisoproxil identifierades i dessa isolat.

I en pediatrik studie (GS-US-174-0115) fick 52 patienter (inklusive 6 patienter med resistensmutationer mot lamivudin vid baseline) inledningsvis blind behandling med tenofoviridisoproxil i upp till 72 veckor och 51/52 patienter bytte sedan till öppen behandling med tenofoviridisoproxil (tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-gruppen). Genotypiska utvärderingar utfördes på alla patienter inom gruppen med HBV-DNA > 400 kopior/ml vecka 48 (n = 6), vecka 72 (n = 5), vecka 96 (n = 4), vecka 144 (n = 2) och vecka 192 (n = 3). 54 patienter (inklusive 2 patienter med resistensmutationer mot lamivudin vid baseline) fick inledningsvis blind behandling med placebo i 72 veckor och 52/54 patienter bytte därefter till tenofoviridisoproxil (PLB-TDF-gruppen). Genotypiska utvärderingar utfördes på alla patienter inom gruppen med HBV-DNA > 400 kopior/ml vecka 96 (n = 17), vecka 144 (n = 7) och vecka 192 (n = 8). Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofoviridisoproxil identifierades i dessa isolat.

Pediatrik population

Hiv-1: I studie GS-US-104-0321 behandlades 87 hiv-1-infekterade, tidigare behandlade ungdomar i åldern 12 till < 18 år med tenofoviridisoproxil (n = 45) eller placebo (n = 42) i kombination med en optimerad bakgrundsregim (OBR) i 48 veckor. På grund av studiens begränsningar påvisades inte någon fördel för tenofoviridisoproxil jämfört med placebo baserat på nivåerna av plasma hiv-1-RNA vecka 24. Emellertid förväntas en fördel för ungdomspopulationen baserat på extrapolering av data för vuxna och jämförande farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2).

Hos patienter som fick tenofoviridisoproxil eller placebo var den genomsnittliga BMD Z-poängen vid baseline -1,004 respektive -0,809 för ländryggraden och för helkropp var den -0,866 respektive 0,584. Vecka 48 (slutet av den dubbelblinda fasen) var de genomsnittliga förändringarna av BMD Z-poängen -0,215 respektive -0,165 för ländryggraden och för helkropp var de -0,254 respektive -0,179 i den grupp som fick tenofoviridisoproxil respektive den grupp som fick placebo. Den genomsnittliga frekvensen av BMD-ökning var mindre i den grupp som fick tenofoviridisoproxil än i den grupp som fick placebo. Vecka 48 hade BMD minskat signifikant (definierat som > 4 % minskning) hos sex ungdomar i den grupp som fick tenofoviridisoproxil och en ungdom i placebogruppen. Hos 28 patienter som fick 96 veckors behandling med tenofoviridisoproxil minskade BMD Z-poängen med -0,341 för ländryggraden och -0,458 för helkropp.

I studie GS-US-104-0352 randomiserades 97 tidigare behandlade patienter i åldern 2 till < 12 år med stabil virologisk suppression på behandlingsregimer innehållande stavudin eller zidovudin till att antingen ersätta stavudin eller zidovudin med tenofoviridisoproxil (n = 48) eller att fortsätta med den ursprungliga behandlingsregimen (n = 49) i 48 veckor. Vecka 48 hade 83 % av patienterna i gruppen som behandlades med tenofoviridisoproxil och 92 % av patienterna i gruppen som behandlades med stavudin eller zidovudin hiv-1-RNA-koncentrationer på < 400 kopior/ml. Skillnaden i andelen patienter som bibehöll < 400 kopior/ml vecka 48 påverkades främst av ett högre antal avbrott i gruppen som behandlades med tenofoviridisoproxil. När saknade data exkluderades hade 91 % av patienterna i gruppen som behandlades med tenofoviridisoproxil och 94 % av patienterna i gruppen som behandlades med stavudin eller zidovudin hiv-1-RNA-koncentrationer < 400 kopior/ml vecka 48.

Minskningar av BMD har rapporterats hos pediatrika patienter. Hos patienter som fick behandling med tenofoviridisoproxil, eller stavudin eller zidovudin var genomsnittlig BMD Z-poäng för ländryggraden -1,034 respektive -0,498 och genomsnittlig BMD Z-poäng för helkropp vid baseline -0,471 respektive -0,386. Genomsnittlig förändring vecka 48 (slutet av randomiseringsfasen) var 0,032 och 0,087 för BMD Z-poäng för ländryggraden och -0,184 och -0,027 för BMD Z-poäng för helkropp för gruppen som fick tenofoviridisoproxil respektive stavudin eller zidovudin. Genomsnittlig frekvens för benmasseökning i ländryggraden vecka 48 var liknande för gruppen som behandlades med tenofoviridisoproxil och gruppen som behandlades med stavudin eller zidovudin. Total benmasseökning var mindre i gruppen som behandlades med tenofoviridisoproxil jämfört med gruppen som behandlades med stavudin eller zidovudin. En patient som behandlades med tenofoviridisoproxil och inga patienter som behandlades med stavudin eller zidovudin upplevde signifikant (> 4 %) BMD-förlust i ländryggraden vecka 48. BMD Z-poäng minskade med -0,012 för ländryggraden och med -0,338 för

helkropp hos de 64 patienter som behandlades med tenofoviridisoproxil i 96 veckor. BMD Z-poäng justerades inte för längd och vikt.

Fyra av 89 pediatrika patienter som exponerats för tenofoviridisoproxil i studie GS-US-104-0352 avbröt sin medverkan på grund av biverkningar som överensstämmer med proximal renal tubulopati (median exponering för tenofoviridisoproxil 104 veckor).

Kronisk hepatit B: I studie GS-US-174-0115 behandlades 106 HBeAg-negativa och HBeAg-positiva patienter i åldern 12 till < 18 år med kronisk HBV-infektion (HBV-DNA $\geq 10^5$ kopior/ml, förhöjt serum-ALAT [≥ 2 x ULN] eller anamnes med förhöjda nivåer av serum-ALAT under de senaste 24 månaderna) med tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 veckor. Patienterna fick inte ha behandlats med tenofoviridisoproxil tidigare men kunde ha fått interferonbaserade behandlingsregimer (> 6 månader före screening) eller någon annan icke-tenofoviridisoproxil innehållande oral nukleosid-/nukleotidbehandling mot HBV (> 16 veckor före screening). Vecka 72 hade totalt 88 % (46/52) av patienterna i behandlingsgruppen som fick tenofoviridisoproxil och 0 % (0/54) av patienterna i placebogruppen HBV-DNA < 400 kopior/ml. Sjuttiofyra procent (26/35) av patienterna i tenofoviridisoproxilgruppen hade normaliserat ALAT vecka 72 jämfört med 31 % (13/42) i placebogruppen. Behandlingssvaret på tenofoviridisoproxil var jämförbart hos dem som inte tidigare behandlats med nukleos(t)ider (n = 20) och hos dem som tidigare hade behandlats med nukleos(t)ider (n = 32), inklusive lamivudinresistenta patienter (n = 6). Nittiofem procent av de tidigare nukleos(t)id-obehandlade patienterna, 84 % av de tidigare nukleos(t)id-behandlade patienterna och 83 % av de lamivudinresistenta patienterna uppnådde HBV-DNA < 400 kopior/ml vecka 72. Trettioen av de 32 tidigare nukleos(t)id-behandlade patienterna hade tidigare behandlats med lamivudin. Vecka 72 hade 96 % (27/28) av de immunaktiva patienterna (HBV-DNA $\geq 10^5$ kopior/ml, serum-ALAT > 1,5 x ULN) i tenofoviridisoproxilgruppen och 0 % (0/32) av patienterna i placebogruppen HBV-DNA < 400 kopior/ml. Sjuttiofem procent (21/28) av de immunaktiva patienterna i tenofoviridisoproxilgruppen hade normalt ALAT vecka 72 jämfört med 34 % (11/32) i placebogruppen.

Efter 72 veckor av blindad randomiserad behandling kunde alla försökspersoner växla till öppen behandling med tenofoviridisoproxil fram till vecka 192. Efter vecka 72 upprätthölls den virologiska suppressionen hos de försökspersoner som fick dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följt av öppen behandling med tenofoviridisoproxil (tenofoviridisoproxil–tenofoviridisoproxil-gruppen). Vid vecka 192 hade 86,5 % (45/52) av försökspersonerna i tenofoviridisoproxil–tenofoviridisoproxil-gruppen HBV-DNA < 400 kopior/ml. Bland de försökspersoner som fått placebo under den dubbelblinda fasen steg andelen patienter med HBV-DNA < 400 kopior/ml kraftigt efter att öppen behandling med tenofoviridisoproxil påbörjats (PLB-tenofoviridisoproxil-gruppen). Vid vecka 192 hade 74,1 % (40/54) av försökspersonerna i PLB-tenofoviridisoproxil-gruppen HBV-DNA < 400 kopior/ml. Andelen försökspersoner med ALAT-normalisering vid vecka 192 i tenofoviridisoproxil–tenofoviridisoproxil-gruppen var 75,8 % (25/33) bland dem som var HBeAg-positiva vid baseline och 100,0 % (2 av 2 försökspersoner) bland dem som var HBeAg-negativa vid baseline. Liknande procentandelar av patienterna i tenofoviridisoproxil–tenofoviridisoproxil- och PLB-tenofoviridisoproxil-grupperna (37,5 % respektive 41,7 %) upplevde serokonversion mot anti-HBe fram till och med vecka 192.

Tabell 8 sammanfattar data för bentätthet (BMD) från studie GS-US-174-0115.

Tabell 8: Utvärdering av bentäthet vid baseline, vecka 72 och vecka 192

	Baseline		Vecka 72		Vecka 192	
	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-isoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil
Genomsnittlig (SD) BMD Z-poäng för ländryggrena	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Genomsnittlig (SD) förändring av BMD Z-poäng för ländryggen från baselinea	ej relevant	ej relevant	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Genomsnittlig (SD) BMD Z-poäng för helkroppa	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Genomsnittlig (SD) förändring av BMD Z-poäng för helkropp från baseline ^a	ej relevant	ej relevant	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Minst 6 % minskning av BMD för ländryggenb	ej relevant	ej relevant	1,9 % (1 försöks-person)	0 %	3,8 % (2 försöks-personer)	3,7 % (2 försöks-personer)
Minst 6 % minskning av BMD för helkroppb	ej relevant	ej relevant	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 försöks-person)
Genomsnittlig ökning i % av BMD för ländryggren	ej relevant	ej relevant	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Genomsnittlig ökning i % av BMD för helkropp	ej relevant	ej relevant	3,07 %	5,39 %	6,09	7,22 %

^a BMD Z-poäng har inte justerats för längd och vikt.

^b Primärt effektmått för säkerhet fram till vecka 72.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för tenofovirdisoproxil för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för hiv och kronisk hepatit B (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tenofovirdisoproxil är en vattenlöslig esterprodrug som *in vivo* snabbt övergår till tenofovir och formaldehyd.

Tenofovir omvandlas intracellulärt till tenofovirmonofosfat och till den aktiva komponenten tenofovirdifosfat.

Absorption

Efter oral administrering av tenofovirdisoproxil till hiv-infekterade patienter absorberas tenofovirdisoproxil snabbt och omvandlas till tenofovir. Administrering av flera doser av tenofovirdisoproxil tillsammans med föda till hiv-infekterade patienter gav för C_{max} , AUC och C_{min} för tenofovir medelvärdena (CV%) 326 (36,6 %) ng/ml, 3,324 (41,2 %) ng·timme/ml respektive 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maximala serumkoncentrationer av tenofovir har observerats i serum inom en timme efter intag på fastande mage och inom två timmar tillsammans med föda. Den orala biotillgängligheten av tenofovir efter administrering av tenofovirdisoproxil till fastande patienter var cirka 25 %.

Administrering av tenofovirdisoproxil tillsammans med en måltid med stort fettinnehåll ökade den orala biotillgängligheten, med en ökning i tenofovirs AUC med cirka 40 % och C_{max} med cirka 14 %. Efter den första dosen tenofovirdisoproxil till patienter som intagit föda sträckte sig medianvärdet för C_{max} i serum från 213 till 375 ng/ml. Administrering av tenofovirdisoproxil tillsammans med en lätt måltid hade dock ingen signifikant effekt på tenofovirs farmakokinetik.

Distribution

Efter intravenös administrering uppskattades distributionsvolymen vid steady-state av tenofovir till cirka 800 ml/kg. Efter oral administrering av tenofovirdisoproxil distribueras tenofovir till de flesta vävnader med högst koncentration i njure, lever och tarminnehåll (prekliniska studier). Tenofovirs proteinbindning *in vitro* var mindre än 0,7 och 7,2 % till plasma respektive serumprotein vid en tenofovirkoncentration mellan 0,01 och 25 µg/ml.

Metabolism

In vitro-studier har visat att varken tenofovirdisoproxil eller tenofovir är substrat för CYP450-enzymerna. Dessutom, vid koncentrationer avsevärt högre (cirka 300 gånger) än de som observerats *in vivo*, hämmade inte tenofovir läkemedelsmetabolismen *in vitro*, förmedlad av någon av de viktigaste humana CYP450-isoformer som är involverade i läkemedelsmetabolism (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofovir hade vid en koncentration på 100 µmol/l ingen effekt på någon av CYP450-isoformerna, förutom CYP1A1/2, där en liten (6 %) men statistiskt signifikant reduktion i metabolismen av CYP1A1/2-substrat observerades. Baserat på dessa data är det osannolikt att kliniskt relevanta interaktioner skulle inträffa som involverar tenofovirdisoproxil och läkemedel som metaboliseras av CYP450.

Eliminering

Tenofovir utsöndras främst via njurarna både via filtration och ett aktivt tubulärt transportsystem med cirka 70–80 % av den utsöndrade dosen oförändrad i urinen efter intravenös administrering. Total clearance har uppskattats till cirka 230 ml/timme/kg (cirka 300 ml/min). Njurclearance har uppskattats till cirka 160 ml/timme/kg (cirka 210 ml/min), vilket är högre än den glomerulära filtrationshastigheten. Detta indikerar att aktiv tubulär utsöndring är en viktig del i elimineringen av tenofovir. Efter oral administrering är den slutgiltiga halveringstiden för tenofovir cirka 12–18 timmar.

Studier har etablerat att vägen för aktiv tubulär sekretion av tenofovir är inströmning till proximala tubulusceller av de renala transportörerna human organic anion transporter (hOAT) 1 och 3 och utströmning till urinen av multiläkemedelsresistent protein 4 (MRP 4).

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för tenofovir var oberoende av tenofovirdisoproxildosen vid dosintervallet 75 till 600 mg och påverkades inte av upprepad dosering vid någon dosnivå.

Ålder

Farmakokinetiska studier har inte utförts på äldre (över 65 år).

Kön

Den begränsade informationen om farmakokinetiken för tenofovir hos kvinnor visar inte på någon större könsskillnad.

Etnicitet

Farmakokinetik har inte särskilt studerats hos olika etniska grupper.

Pediatrik population

Hiv-1: Farmakokinetiken i steady-state för tenofovir utvärderades hos 8 hiv-1-infekterade ungdomar (i åldern 12 till < 18 år) med kroppsvikt ≥ 35 kg. Genomsnittliga värden (\pm SD) för C_{\max} och AUC_{τ} är $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ respektive $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$. Den exponering för tenofovir som uppnåddes hos ungdomar som fick dagliga orala doser av tenofovirdisoproxil 245 mg var likartade de som uppnåddes hos vuxna som fick dagliga engångsdoser av tenofovirdisoproxil 245 mg.

Kronisk hepatit B: Exponeringen för tenofovir i steady-state hos HBV-infekterade ungdomar (12 till < 18 år) som fick en daglig oral dos av tenofovirdisoproxil 245 mg var likartade de som uppnåddes hos vuxna som fick dagliga engångsdoser av tenofovirdisoproxil 245 mg.

Farmakokinetiska studier har inte utförts med tenofovirdisoproxil 245 mg tabletter på barn under 12 år eller med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska parametrar för tenofovir bestämdes efter administrering av en engångsdos tenofovirdisoproxil 245 mg till 40 icke-hiv-infekterade, icke-HBV-infekterade vuxna patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion definierad enligt baseline kreatininclearance (CrCl) (normal njurfunktion när CrCl > 80 ml/min, lätt nedsatt njurfunktion med CrCl = 50–79 ml/min, måttligt nedsatt njurfunktion med CrCl = 30–49 ml/min och svårt nedsatt njurfunktion med CrCl = 10–29 ml/min). Jämfört med patienter med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för tenofovir (% CV) från 2 185 (12 %) ng-timme/ml hos patienter med CrCl > 80 ml/min till 3 064 (30 %) ng-timme/ml, 6 009 (42 %) ng-timme/ml respektive 15 985 (45 %) ng-timme/ml hos patienter med lätt, måttlig och svår njurfunktionsnedsättning. Dosrekommendationerna till patienter med nedsatt njurfunktion, med ökade dosintervall, förväntas resultera i högre maximala plasmakoncentrationer och lägre C_{\min} -nivåer hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

Hos patienter med terminal njurinsufficiens (end-stage renal disease, ESRD) (CrCl < 10 ml/min) som kräver hemodialys ökade koncentrationerna av tenofovir mellan dialysbehandlingarna avsevärt under 48 timmar genom att uppnå ett genomsnittligt C_{\max} på 1 032 ng/ml och en genomsnittlig $AUC_{0-48\text{h}}$ på 42 857 ng-timme/ml.

En ändring av dosintervallet för tenofovirdisoproxil 245 mg rekommenderas hos vuxna patienter med kreatininclearance < 50 ml/min eller hos patienter som redan har ESRD och behöver dialys (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken för tenofovir hos patienter med kreatininclearance < 10 ml/min som inte behandlas med hemodialys och hos patienter med ESRD som behandlas med peritonealdialys eller andra former av dialys har inte studerats.

Farmakokinetiken för tenofovir hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats. Inga data är tillgängliga för att göra doseringsrekommendationer (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

En engångsdos av 245 mg tenofovirdisoproxil har givits till icke-hiv-infekterade, icke-HBV-infekterade vuxna patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion, definierad enligt Child-Pugh-Turcotte-skalan (CPT). Tenofovirs farmakokinetik ändrades inte väsentligt hos patienter med nedsatt leverfunktion, vilket tyder på att ingen dosjustering krävs hos dessa patienter. Medelvärde (% CV) för tenofovirs C_{\max} och AUC_{0-c} var 223 (34,8 %) ng/ml respektive 2,050 (50,8 %) ng-timme/ml hos patienter med normal leverfunktion jämfört med 289 (46,0 %) ng/ml respektive 2 310 (43,5 %) ng-timme/ml hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning och 305 (24,8 %) ng/ml respektive 2 740 (44,0 %) ng-timme/ml hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Intracellulär farmakokinetik

I icke-prolifererande humana perifera blodmonocyter (PBMC) var halveringstiden för tenofovirdifosfat cirka 50 timmar, medan halveringstiden för fytohemagglutininstimulerade PBMC:er var cirka 10 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa. Effekter som sågs i studier avseende allmäntoxicitet hos råttor, hundar och apor vid exponeringar större än eller lika stora som klinisk exponering, inkluderar toxisk påverkan på njurar och skelett och en sänkning av fosfathalten i serum. Dessa effekter bedöms vara möjliga vid klinisk användning. Toxisk påverkan på skelettet diagnosticerades som osteomalaci (apor) och minskad mineraltäthet i skelettet (BMD) (råttor och hundar). Toxisk påverkan på skelettet hos unga vuxna råttor och hundar uppträdde vid exponeringar ≥ 5 gånger exponeringen hos pediatrika eller vuxna patienter, toxisk påverkan på skelettet uppträdde hos juvenila infekterade apor vid mycket höga exponeringar efter subkutan administrering (≥ 40 gånger exponeringen hos patienter). Fynden i studier på råttor och apa visade att det fanns en substansrelaterad minskning i tarmabsorption av fosfat med potentiell sekundär reduktion av BMD.

Gentoxicitetsstudier visade positiva resultat i muslymfomanalysen *in vitro*, tvetydiga resultat i en av de stammar som användes i Ames test och svagt positiva resultat i en UDS-test (unscheduled DNA synthesis test) på primära hepatocyter från råttor. Det var emellertid negativt i ett mikrokärntest på musbenmärg *in vivo*.

Orala karcinogenicitetsstudier på råttor och mus visade endast en låg förekomst av duodenala tumörer vid en extremt hög dos i mus. Dessa tumörer torde inte vara relevanta för människa.

Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar. Tenofovirdisoproxil reducerade emellertid viabilitetsindex och vikt hos avkomma i peri-postnatala toxicitetsstudier vid maternellt toxiska doser.

Den aktiva substansen tenofovirdisoproxilfosfat och dess huvudsakliga omvandlingsprodukter är beständiga i miljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Povidon
Magnesiumstearat

Filmdragering

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Titandioxid
Triacetin
Indigokarmin aluminiumlack

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet i öppnad förpackning är 60 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska av polyeten med hög densitet (HDPE) med ett barnskyddande polypropenlock och en induktionsvärmeförsegling (med aluminiumfolie).

Flaskan innehåller 30 filmdragerade tabletter och ett torkmedel av kiselgel (i en behållare).

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

Ytterkartonger som innehåller 1 flaska med 30 filmdragerade tabletter och ytterkartonger som innehåller 90 (3 flaskor med 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Öppna flaskan genom att trycka ned det barnskyddande locket och vrida det moturs.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1127/001

EU/1/16/1127/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 15 september 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÅKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska säkerställa att alla läkare som förväntas ordinera/använda Tenofovir disoproxil Zentiva till vuxna och/eller pediatrika patienter får tillgång till ett utbildningspaket som innehåller produktresumén och lämplig utbildningsbroschyr enligt nedanstående beskrivning:

- Njurutbildningsbroschyr för patienter med hiv, inklusive räknesticka för kreatininclearance.
- Njurutbildningsbroschyr för patienter med HBV, inklusive räknesticka för kreatininclearance.
- Utbildningsbroschyr för pediatrika patienter med hiv.
- Utbildningsbroschyr för pediatrika patienter med HBV.

Njurutbildningsbroschyerna för patienter med hiv eller HBV ska innehålla följande nyckelbudskap:

- Att det finns en ökad risk för njursjukdom hos hiv- och HBV-infekterade patienter i samband med produkter som innehåller tenofovirdisoproxil, t.ex. Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Att Tenofovir disoproxil Zentiva endast ska användas till patienter med nedsatt njurfunktion om den potentiella fördelen med behandlingen anses väga tyngre än den potentiella risken.
- Vikten av justering av den dagliga dosen Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmdragerade tabletter hos vuxna patienter med kreatininclearance på 30-49 ml/min.
- Att det hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) och hos hemodialyspatienter där adekvat dosjustering inte kan tillämpas för denna produkt p.g.a. brist på alternativa tablettstyrkor, inte rekommenderas användning i dessa patientgrupper. Om det inte finns något behandlingsalternativ, kan längre dosintervall med Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmdragerade tabletter användas.
- Justering av den dagliga dosen med andra lämpliga formuleringar av tenofovirdisoproxil 33 mg/g granulat (kontrollera tillgänglighet) rekommenderas till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Till patienter som inte kan använda läkemedelsformen granulat och om det inte finns något behandlingsalternativ, kan längre dosintervall med Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmdragerade tabletter användas.
- Att användning av Tenofovir disoproxil Zentiva bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotiskt läkemedel. Om Tenofovir disoproxil Zentiva används med något nefrotiskt läkemedel bör njurfunktionen övervakas enligt rekommenderat schema.
- Att patienternas utgångsvärde för njurfunktion ska bedömas innan behandling med Tenofovir disoproxil Zentiva sätts in.
- Vikten av regelbunden kontroll av njurfunktionen vid behandling med Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Rekommenderat schema för kontroll av njurfunktion som beaktar förekomst eller avsaknad av ytterligare riskfaktorer för nedsatt njurfunktion.
- Att om serumfosfatvärdet är < 1,5 mg/dl eller om kreatininclearance minskat till < 50 ml/min bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka. Om kreatininclearance bekräftas vara < 50 ml/min eller serumfosfat minskar till < 1,0 mg/dl bör man överväga att avbryta behandling med Tenofovir disoproxil Zentiva. Man bör också överväga att avbryta behandlingen med Tenofovir disoproxil Zentiva vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.
- Bruksanvisning för räknesticka för kreatininclearance.

Utbildningsbroschyerna för pediatrika patienter med hiv eller HBV ska innehålla följande nyckelbudskap:

- Att ett tvärvetenskapligt tillvägagångssätt rekommenderas för behandlingen av pediatrika patienter.
- Att det finns en ökad risk för njursjukdom hos hiv- eller HBV-infekterade patienter i samband med produkter som innehåller tenofovirdisoproxil, t.ex. Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Att Tenofovir disoproxil Zentiva inte rekommenderas för användning till pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion.
- Användning av Tenofovir disoproxil Zentiva bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotiskt läkemedel. Om Tenofovir disoproxil Zentiva används med något nefrotiskt läkemedel bör njurfunktionen övervakas enligt rekommenderat schema.
- Att patienternas utgångsvärde för njurfunktion ska bedömas innan behandling med Tenofovir disoproxil Zentiva sätts in.

- Vikten av regelbunden kontroll av njurfunktionen vid behandling med Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Rekommenderat schema för kontroll av njurfunktion som beaktar förekomst eller avsaknad av ytterligare riskfaktorer för nedsatt njurfunktion.
- Att om serumfosfatvärdet bekräftas vara $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) hos pediatrika patienter som får tenofovirdisoproxil bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka.
- Om njurabnormitet påvisas eller misstänks bör en nefrolog konsulteras för att ta ställning till om behandlingen med Tenofovir disoproxil Zentiva ska avbrytas. Man bör också överväga att avbryta behandlingen med Tenofovir disoproxil Zentiva vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.
- Att Tenofovir disoproxil Zentiva kan orsaka en minskning av BMD och att det för närvarande inte är känt vilka effekter Tenofovir disoproxil Zentiva-associerade förändringar av BMD har på den långsiktiga skeletthälsan och den framtida risken för frakturer hos pediatrika patienter.
- Att om skelettabnormitet påvisas eller misstänks bör en endokrinolog och/eller nefrolog konsulteras.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

Burketikett och ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmdragerade tabletter
tenofovirdisoproxil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 245 mg tenofovirdisoproxil (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter
90 (3 flaskor med 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Öppnad förpackning ska användas inom 60 dagar. Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Öppningsdatum: [endast för yttre förpackning]

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1127/001 30 filmdragerade tabletter
EU/1/16/1127/002 90 (3x 30) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tenofovir disoproxil Zentiva [endast yttre förpackning]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [endast yttre förpackning]

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: [endast yttre förpackning]
SN: [endast yttre förpackning]
NN: [endast yttre förpackning]

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmdragerade tabletter tenofovirdisoproxil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tenofovir disoproxil Zentiva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tenofovir disoproxil Zentiva
3. Hur du tar Tenofovir disoproxil Zentiva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tenofovir disoproxil Zentiva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Om ditt barn ordinerats Tenofovir disoproxil Zentiva, observera att all information i denna bipacksedel riktar sig till ditt barn (läs i så fall ”ditt barn” istället för ”du”).

1. Vad Tenofovir disoproxil Zentiva är och vad det används för

Tenofovir disoproxil Zentiva innehåller den aktiva substansen tenofovirdisoproxil. Denna aktiva substans är ett antiretroviralt eller antiviralt läkemedel som används för att behandla hiv- eller HBV-infektion eller båda. Tenofovir är en omvänd transkriptashämmare av nukleotidtyp, allmänt kallad en NRTI, och verkar genom att påverka den normala funktionen hos enzymer (vid hiv omvänt transkriptas, vid hepatit B DNA-polymeras) som virusen behöver för sin reproduktion (förökning). Vid hiv ska Tenofovir disoproxil Zentiva alltid tas i kombination med andra läkemedel för behandling av hiv-infektion.

Tenofovir disoproxil Zentiva är en behandling för hiv- (humant immunbristvirus) infektion.

Tabletterna är lämpliga för:

- **vuxna**
- **ungdomar i åldern 12 till yngre än 18 år som redan har behandlats** med andra hiv-läkemedel som inte längre har fullgod effekt på grund av resistensutveckling eller som har orsakat biverkningar.

Tenofovir disoproxil Zentiva är även en behandling för kronisk hepatit B, en infektion med HBV (hepatit B-virus). Tabletterna är lämpliga för:

- **vuxna**
- **ungdomar i åldern 12 till yngre än 18 år.**

Du behöver inte ha hiv för att behandlas med Tenofovir disoproxil Zentiva för HBV.

Detta läkemedel botar inte hiv-infektion. Medan du tar Tenofovir disoproxil Zentiva kan du fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion.

Du kan också föra hiv eller HBV vidare till andra, och det är därför viktigt att du vidtar försiktighetsåtgärder för att undvika att smitta andra människor.

2. Vad du behöver veta innan du tar Tenofovir disoproxil Zentiva

Ta inte Tenofovir disoproxil Zentiva

- om du är allergisk mot tenofovir, tenofovirdisoproxilfosfat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om detta gäller dig skall du informera din läkare omedelbart och låta bli att ta Tenofovir disoproxil Zentiva.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Tenofovir disoproxil Zentiva.

- **Var noga med att inte smitta andra personer.** Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiretroviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra. Tenofovir disoproxil Zentiva minskar inte risken för överföring av HBV till andra genom sexuell kontakt eller blodsmitta. Du måste fortfarande vidta försiktighetsåtgärder för att undvika detta.
- **Tala med läkare eller apotekspersonal om du tidigare har haft njursjukdomar eller om prover har visat att du har problem med njurarna.** Tenofovir disoproxil Zentiva skall inte ges till ungdomar med njurproblem. Innan du börjar med behandlingen kan din läkare ordinera några blodprov för att bedöma att dina njurar fungerar normalt. Tenofovir disoproxil Zentiva kan påverka dina njurar under behandlingen. Din läkare kan ordinera blodprover under behandlingen för att kontrollera hur dina njurar fungerar. Om du är vuxen kan din läkare råda dig att ta tablettarna mindre ofta. Minska inte den ordinerade dosen om inte din läkare har sagt till dig att göra det.

Tenofovir disoproxil Zentiva tas vanligen inte tillsammans med andra läkemedel som kan skada dina njurar (se Andra läkemedel och Tenofovir disoproxil Zentiva). Om detta inte kan undvikas, kommer din läkare att kontrollera njurfunktionen en gång i veckan.

- **Skelettproblem.** Vissa vuxna patienter med hiv som får antiretroviral kombinationsterapi kan utveckla en skelettsjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsterapi, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Skelettproblem (som ibland leder till frakturer) kan också förekomma på grund av skada på njurtubuliceller (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar).

- **Informera din läkare om du sedan tidigare har eller har haft en leversjukdom, inklusive hepatit.** Patienter med leversjukdom, inklusive kronisk hepatit B eller C, som behandlas med antiretrovirala medel löper ökad risk för svåra och eventuellt dödliga leverkomplikationer. Om du har hepatit B, kommer din läkare att omsorgsfullt välja den bästa behandlingen för dig. Om du har eller har haft en leversjukdom eller kronisk hepatit B, kan din läkare ta blodprov för att kontrollera leverns funktion.
- **Var observant på infektioner.** Om du har hiv-infektion i framskridet stadium (AIDS) och har en infektion, kan du utveckla symtom på infektion och inflammation eller försämring av symtomen på en befintlig infektion när behandlingen med Tenofovir disoproxil Zentiva påbörjas. Dessa symtom kan tyda på att din kropps förbättrade immunsystem bekämpar infektion. Var observant på tecken på inflammation eller infektion under den första perioden efter att du börjar ta Tenofovir disoproxil Zentiva. Om du upptäcker tecken på inflammation eller infektion, **skall du omedelbart informera din läkare.**

Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symptom på infektion eller andra symptom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

- **Tala med din läkare eller apotekspersonal om du är över 65 år.** Tenofovir disoproxil Zentiva har inte studerats hos patienter över 65 år. Om du är äldre än så och blir ordinerad Tenofovir disoproxil Zentiva, kommer din läkare att övervaka dig noggrant.

Barn och ungdomar

Tenofovir disoproxil Zentiva kan användas till:

- **Hiv-1-infekterade ungdomar i åldern 12 till yngre än 18 år som väger minst 35 kg och som redan har behandlats** med andra hiv-läkemedel som inte längre har fullgod effekt på grund av resistensutveckling eller har orsakat biverkningar.
- **HBV-infekterade ungdomar i ålder 12 till yngre än 18 år som väger minst 35 kg.**

Tenofovir disoproxil Zentiva bör inte användas till följande grupper:

- **Inte för hiv-1-infekterade barn** under 12 år.
- **Inte för HBV-infekterade barn** under 12 år.

För dosering, se avsnitt 3, Hur du tar Tenofovir disoproxil Zentiva.

Andra läkemedel och Tenofovir disoproxil Zentiva

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Om du har både HBV och hiv skall du **inte sluta att ta något läkemedel mot hiv** som din läkare har ordinerat när du påbörjar behandlingen med Tenofovir disoproxil Zentiva.
- **Ta inte Tenofovir disoproxil Zentiva** om du redan tar andra läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid. Ta inte Tenofovir disoproxil Zentiva tillsammans med läkemedel som innehåller adefovirdipivoxil (ett läkemedel som används för att behandla kronisk hepatit B).
- **Det är mycket viktigt att du talar om för din läkare om du tar andra läkemedel som kan skada dina njurar.**

Sådana läkemedel är:

- aminoglykosider, pentamidin eller vankomycin (mot bakteriell infektion)
 - amfotericin B (mot svampinfektion)
 - foskarnet, ganciklovir eller cidofovir (mot virusinfektion)
 - interleukin-2 (för behandling av cancer)
 - adefovirdipivoxil (för HBV)
 - takrolimus (för suppression av immunsystemet)
 - icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID, för att lindra skelett- eller muskelsmärta).
- **Andra läkemedel som innehåller didanosin (mot hiv-infektion):** Om du tar Tenofovir disoproxil Zentiva tillsammans med andra antivirala läkemedel som innehåller didanosin kan blodnivåerna av didanosin öka och CD4-celldatalet sjunka. Sällsynta fall av bukspottkörtelinflammation och laktacidosis (överskott av mjölksyra i blodet), i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid samtidig behandling med läkemedel innehållande tenofovirdisoproxil och didanosin. Din läkare kommer noggrant att överväga om du kan behandlas med en kombination av tenofovir och didanosin.

- **Det är också viktigt att du talar om för din läkare** om du tar ledipasvir/sofosbuvir eller sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir för att behandla hepatit C-infektion.

Tenofovir disoproxil Zentiva med mat och dryck

Ta Tenofovir disoproxil Zentiva tillsammans med föda (till exempel en måltid eller ett mellanmål).

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- **Om du är gravid får du inte ta Tenofovir disoproxil Zentiva** förrän du har diskuterat detta särskilt med din läkare. Även om det finns begränsade kliniska data om användning av Tenofovir disoproxil Zentiva hos gravida kvinnor, används det vanligen inte om det inte är absolut nödvändigt.
- **Försök undvika att bli gravid** medan du behandlas med Tenofovir disoproxil Zentiva. Du måste använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet.
- **Om du blir gravid** eller om du planerar att skaffa barn, måste du kontakta din läkare för att diskutera potentiella fördelar och risker med antiretroviral behandling för dig och ditt barn.
- **Om du har tagit Tenofovir disoproxil Zentiva** under din graviditet, kan läkaren begära att barnet regelbundet lämnar blodprover och genomgår andra undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn vars mamma tagit NRTI:er under graviditeten är fördelen med skyddet mot hiv större än risken för biverkningar.
- **Amma inte under behandling med Tenofovir disoproxil Zentiva.** Detta på grund av att den aktiva substansen i detta läkemedel utsöndras i människans bröstmjölk.
- Om du är kvinna och har hiv eller HBV ska du inte amma för att undvika överföring av viruset till barnet genom bröstmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Tenofovir disoproxil Zentiva kan orsaka yrsel. **Kör inte bil eller cykla** och använd inte verktyg eller maskiner om du känner att du blir yr när du tar Tenofovir disoproxil Zentiva.

Tenofovir disoproxil Zentiva innehåller laktosmonohydrat

Tenofovir disoproxil Zentiva innehåller laktosmonohydrat. Om du inte tål vissa sockerarter, ska du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Tenofovir disoproxil Zentiva

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är:

- **Vuxna: en tablett om dagen tillsammans med föda** (till exempel en måltid eller ett mellanmål).
- **Ungdomar i åldern 12 till yngre än 18 år som väger minst 35 kg: en tablett om dagen tillsammans med föda** (till exempel en måltid eller ett mellanmål).

Om du har särskilda svårigheter att svälja kan du krossa tablettens spetsen av en sked. Blanda sedan pulvret med cirka 100 ml (ett halvt glas) vatten, apelsinjuice eller druvjuice och drick omedelbart.

- **Ta alltid den dos som läkaren har ordinerat.** Detta för att garantera att läkemedlet är effektivt och för att minska risken för utveckling av resistens mot behandlingen. Ändra inte dosen såvida inte läkaren säger åt dig att göra det.
- **Om du är vuxen och har problem med njurarna,** kan din läkare ordinera att du ska ta Tenofovir disoproxil Zentiva mer sällan.
- Om du har HBV, kan läkaren erbjuda dig ett hiv-test för att se om du har både HBV och hiv.

Läs de andra antiretrovirala läkemedlens bipacksedlar för information om hur dessa läkemedel skall tas.

Om du har tagit för stor mängd av Tenofovir disoproxil Zentiva

Om du av misstag tar för många tabletter Tenofovir disoproxil Zentiva kan du löpa högre risk för att få eventuella biverkningar av detta läkemedel (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*). Kontakta din läkare eller närmaste akutmottagning för att få råd. Spara burken så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Tenofovir disoproxil Zentiva

Det är viktigt att du inte missar någon dos Tenofovir disoproxil Zentiva.

Om du missar en dos Tenofovir disoproxil Zentiva skall du räkna ut när du skulle ha tagit den.

- **Om det har gått mindre än 12 timmar** sedan den tidpunkt då den vanligtvis tas, ska du ta den så snart som möjligt och sedan ta nästa dos vid dess ordinarie tidpunkt.
- **Om det har gått mer än 12 timmar** sedan du skulle ha tagit den, ta inte den missade dosen. Vänta och ta nästa dos vid dess ordinarie tidpunkt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du kräks inom mindre än 1 timme efter en dos Tenofovir disoproxil Zentiva, ska du ta en ny tablett. Du behöver inte ta en ny tablett om du kräks efter mer än 1 timme efter att du tagit Tenofovir disoproxil Zentiva.

Om du slutar att ta Tenofovir disoproxil Zentiva

- Sluta inte att ta Tenofovir disoproxil Zentiva utan att rådfråga din läkare. Att avsluta behandlingen med Tenofovir disoproxil Zentiva kan resultera i en minskad effekt i den behandling som din läkare har rekommenderat.
- **Om du har hepatit B eller både hiv och hepatit B (samtidig infektion),** är det mycket viktigt att du inte avslutar behandlingen med Tenofovir disoproxil Zentiva utan att först prata med din läkare. Vissa patienters blodprover eller symtom har visat att deras hepatit har försämrats när behandlingen med Tenofovir disoproxil Zentiva har avslutats. Du kan behöva lämna blodprover i flera månader efter avslutad behandling. Hos vissa patienter med framskriden leversjukdom eller cirros rekommenderas inte att behandlingen avslutas eftersom detta kan leda till en försämring av hepatitinfektionen.
- Tala med din läkare innan du slutar att ta Tenofovir disoproxil Zentiva av något skäl, särskilt om du upplever någon biverkning eller har någon annan sjukdom.
- Informera din läkare omedelbart om varje nytt och oväntat symtom som uppträder efter avslutad behandling, särskilt symtom som du vanligtvis förknippar med din hepatit B-infektion.
- Kontakta din läkare innan du börjar ta Tenofovir disoproxil Zentiva tabletter igen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Din läkare kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella allvarliga biverkningar: informera omedelbart din läkare

Laktacidosis (överskott av mjölksyra i blodet) är en sällsynt (kan uppträda hos upp till 1 av 1 000 patienter) men allvarlig biverkning som kan ha dödlig utgång. Följande biverkningar kan vara tecken på laktacidosis:

- djup, snabb andning
- dåsighet
- illamående, kräkningar och buksmärta.

Om du tror att du kan ha **laktacidosis**, **skall du omedelbart kontakta din läkare.**

Andra eventuella allvarliga biverkningar

Följande biverkningar är **mindre vanliga** (kan uppträda hos upp till 1 av 100 patienter):

- **smärta i magen** (buken) orsakad av inflammation i bukspottkörteln.
- skada i njuren (njurtubuliceller).

Följande biverkningar är **sällsynta** (kan uppträda hos upp till 1 av 1 000 patienter):

- njurinflammation, **att du kissar mycket och känner dig törstig**,
- **förändringar i urinen** och **ryggsmärta** orsakad av njurbesvär, inklusive njursvikt
- nedsatt benhårdhet (som orsakar **bensmärta** och ibland leder till frakturer), som kan förekomma på grund av skada på njurtubuliceller **fettlever**.

Om du tror att du kan ha någon av dessa allvarliga biverkningar, tala med din läkare.

De vanligaste biverkningarna

Följande biverkningar är **mycket vanliga** (kan uppträda hos fler än 1 av 10 patienter):

- diarré
- kräkningar
- illamående
- yrsel
- utslag
- svaghetskänsla.

Prover kan också visa:

- sänkning av fosfathalten i blodet.

Andra eventuella biverkningar

Följande biverkningar är **vanliga** (kan uppträda hos upp till 1 av 10 patienter):

- huvudvärk
- smärta i magen
- trötthetskänsla
- känsla av uppsvälldhet
- gasbildning.

Prover kan också visa:

- leverbesvär.

Följande biverkningar är **mindre vanliga** (kan uppträda hos upp till 1 av 1 00 patienter):

- muskelnedbrytning, muskelsmärta eller muskelsvaghet.

Prover kan också visa:

- sänkta kaliumhalter i blodet
- förhöjd kreatininhalt i blodet
- bukspottkörtelbesvär.

Nedbrytningen av muskler, nedsatt benhårdhet (som orsakar bensmärta och ibland leder till frakturer), muskelsmärta, muskelsvaghet och sänkta kalium- eller fosfathalter i blodet kan förekomma på grund av skada på njurtubuliceller.

Följande biverkningar är **sällsynta** (kan uppträda hos upp till 1 av 1 000 patienter):

- smärta i magen (buken) orsakad av inflammation i levern
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tenofovir disoproxil Zentiva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Öppnad förpackning ska användas inom 60 dagar. Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tenofovir. Varje tablett innehåller 245 mg tenofovirdisoproxilfosfat (motsvarande 245 mg tenofovirdisoproxil).
- Övriga innehållsämnen är:
- Tablettkärna: laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, povidon, magnesiumstearat.
Filmdragering: laktosmonohydrat, hypromellos, titandioxid, triacetin, indigokarmin aluminiumlack.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg filmdragerade tabletter är avlånga, ljusblå filmdragerade tabletter med måtten ca 17,2 x 8,2 mm.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

Ytterkartonger som innehåller 1 flaska med 30 filmdragerade tabletter och 3 burkar med 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Öppna flaskan genom att trycka ned det barnskyddande locket och vrida det moturs.

Varje burk innehåller torkmedel (kiselgel) som måste vara kvar i burken för att skydda tabletterna. Torkmedlet av kiselgel finns i en separat behållare och ska inte sväljas.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare

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

eller

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.