

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viread 123 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 123 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 78 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Witte, driehoekige, filmomhulde tabletten met een diameter van 8,5 mm, met aan de ene kant gegraveerd “GSI” en aan de andere kant “150”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

HIV-1-infectie

Viread 123 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten, met NRTI-resistentie of toxiciteiten die het gebruik van eerstelijns geneesmiddelen uitsluiten, in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar die 17 kg tot minder dan 22 kg wegen.

De keuze voor het gebruik van Viread voor de behandeling van patiënten met HIV-1-infectie die reeds eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld, dient te zijn gebaseerd op individuele tests op virale resistentie en/of de behandelingsanamnese van de patiënt.

Hepatitis B-infectie

Viread 123 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar die 17 kg tot minder dan 22 kg wegen, met:

- gecompenseerde leverziekte en aangetoonde immuun-actieve ziekte, d.w.z. actieve virale replicatie en aanhoudend verhoogde serum-ALAT-spiegels, of histologisch aangetoonde matige tot ernstige ontsteking en/of fibrose. Met betrekking tot de beslissing om de behandeling te starten bij pediatrische patiënten, zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties en/of de behandeling van chronische hepatitis B.

Dosering

HIV-1 en chronische hepatitis B

De aanbevolen dosis voor de behandeling van HIV-1-infectie en chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar die 17 kg tot < 22 kg wegen en die filmomhulde tabletten kunnen doorslikken, is één 123 mg tablet eenmaal daags oraal in te nemen met voedsel.

Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor Viread 163 mg en 204 mg filmomhulde tabletten voor de behandeling van HIV-1-infectie en chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar die respectievelijk 22 kg tot < 28 kg en 28 kg tot < 35 kg wegen.

Viread is ook verkrijgbaar als 33 mg/g granules voor de behandeling van HIV-1-infectie en chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar die < 17 kg wegen of die geen filmomhulde tabletten kunnen doorslikken. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor Viread 33 mg/g granules.

De beslissing om pediatrische patiënten te behandelen, dient te worden gebaseerd op een zorgvuldige afweging van de behoeften van de individuele patiënt en met verwijzing naar de huidige pediatrische behandelrichtlijnen, waaronder de waarde van de histologische informatie bij aanvang. De voordelen van virologische suppressie op lange termijn met voortgezette behandeling moeten worden afgewogen tegen het risico van langdurige behandeling, inclusief het ontstaan van een resistent hepatitis B-virus en de onzekerheden wat betreft de effecten op lange termijn van bot- en niertoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Serum-ALAT dient gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de behandeling van pediatrische patiënten met gecompenseerde leverziekte aanhoudend verhoogd te zijn als gevolg van HBeAg-positieve chronische hepatitis B, en gedurende ten minste 12 maanden bij patiënten met HBeAg-negatieve ziekte.

Duur van de behandeling bij pediatrische patiënten met chronische hepatitis B

De optimale duur van de behandeling is niet bekend. Stoppen met de behandeling kan als volgt worden overwogen:

- Bij HBeAg-positieve patiënten zonder cirrose dient de behandeling te worden toegediend gedurende ten minste 12 maanden nadat HBe-seroconversie (verlies van HBeAg en HBV DNA met detectie van anti-HBe in twee opeenvolgende serummonsters met een tussenperiode van ten minste 3-6 maanden) is bevestigd, of tot HBs-seroconversie, of tot verlies van de werkzaamheid (zie rubriek 4.4). Serum-ALAT- en HBV DNA-spiegels moeten na het stoppen van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om een eventuele late virologische terugval te kunnen waarnemen.
- Bij HBeAg-negatieve patiënten zonder cirrose dient de behandeling ten minste tot HBs-seroconversie of tot er tekenen zijn van verlies van de werkzaamheid te worden toegediend. Stoppen met de behandeling kan ook worden overwogen nadat stabiele virologische suppressie is bereikt (d.w.z. gedurende ten minste 3 jaar), mits serum-ALAT- en HBV DNA-spiegels na het stoppen van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om een eventuele late virologische terugval te kunnen waarnemen. Bij langdurige behandeling gedurende meer dan 2 jaar wordt regelmatige herbeoordeling aanbevolen om te bevestigen dat het voortzetten van de gekozen behandeling passend blijft voor de patiënt.

Overgeslagen dosis

Wanneer een patiënt een dosis Viread heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Viread zo snel mogelijk met voedsel innemen en doorgaan met zijn/haar normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Viread heeft overgeslagen en dit later dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt en het bijna tijd is voor zijn/haar volgende dosis, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer de patiënt binnen 1 uur na het innemen van Viread overgeeft, moet hij/zij een nieuwe tablet innemen. Wanneer de patiënt na meer dan 1 uur na het innemen van Viread overgeeft, hoeft hij/zij geen nieuwe dosis in te nemen.

Speciale patiëntgroepen

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatrie patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Als de behandeling met Viread 123 mg filmomhulde tabletten wordt gestopt bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en het hepatitis B-virus (HBV), dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van exacerbatie van hepatitis (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van tenofovirdisoproxil bij met HIV-1 geïnfecteerde kinderen of kinderen met chronische hepatitis B jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Viread 123 mg filmomhulde tabletten dienen eenmaal daags, oraal, met voedsel te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Aan alle patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, moet voor het begin van de behandeling met tenofovirdisoproxil worden aangeboden om te testen op HIV-antistoffen (zie hieronder *Gelijktijdige infectie met HIV-1 en hepatitis B*).

Hepatitis B

Patiënten moeten erop gewezen worden dat niet is bewezen dat tenofovirdisoproxil het risico van overdracht van HBV op anderen via seksueel contact of contaminatie met bloed kan voorkomen. Men dient adequate voorzorgsmaatregelen te blijven treffen.

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

- Viread dient niet gelijktijdig te worden toegediend met andere geneesmiddelen die tenofovirdisoproxil of tenofoviralafenamide bevatten.
- Viread dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend.
- Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Tripeltherapie met nucleosiden/nucleotiden

Er is bij HIV-patiënten melding gemaakt van een hoog percentage virologisch falen en de ontwikkeling van resistentie, beide in een vroeg stadium, wanneer tenofovirdisoproxil gecombineerd werd met lamivudine en abacavir of met lamivudine en didanosine in een eenmaal daagse dosering.

Effecten op de nieren en op het bot bij volwassen patiënten

Effecten op de nieren

Tenofovir wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi) zijn gemeld bij gebruik van tenofovirdisoproxil in de klinische praktijk (zie rubriek 4.8).

Nierfunctiestoornis

De veiligheid voor de nieren is met tenofovir alleen in zeer beperkte mate onderzocht bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 80 ml/min).

Effecten op het bot

Botafwijkingen, zoals osteomalacie dat zich kan manifesteren als aanhoudende of erger wordende botpijn en dat in zeldzame gevallen kan bijdragen aan het ontstaan van fractures, zijn mogelijk gerelateerd aan door tenofovirdisoproxil geïnduceerde proximale renale tubulopathie (zie rubriek 4.8).

Afnames van de botmineraaldichtheid (BMD) zijn waargenomen met tenofovirdisoproxil in gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken met een duur tot 144 weken bij met HIV of HBV geïnfecteerde patiënten (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Deze afnames van de BMD verbeterden over het algemeen na stopzetting van de behandeling.

In andere onderzoeken (prospectieve en cross-sectionele) werden de meest uitgesproken afnames in BMD waargenomen bij patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil als onderdeel van een behandeling op basis van een versterkte proteaseremmer.

Met het oog op de botafwijkingen die in verband worden gebracht met tenofovirdisoproxil en de beperktheid van langetermijngegevens over de invloed van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid en het risico op fractures, dienen in zijn algemeenheid alternatieve behandelingsschema's overwogen te worden voor patiënten met osteoporose of met een voorgeschiedenis van botfracturen.

Als botafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient passend medisch advies ingewonnen te worden.

Effecten op de nieren en op het bot bij pediatrische patiënten

Er bestaat onzekerheid over de effecten op lange termijn van bot- en niertoxiciteit. Bovendien kan de reversibiliteit van niertoxiciteit niet volledig worden vastgesteld. Daarom wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen om per geval de voordelen en risico's van de behandeling adequaat tegen elkaar af te wegen, om de aangewezen controle tijdens de behandeling te bepalen (met inbegrip van stopzetting van de behandeling) en om de noodzaak van suppletie te overwegen.

Effecten op de nieren

Bijwerkingen aan de nieren die overeenkwamen met proximale niertubulopathie zijn gemeld bij met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar in klinisch onderzoek GS-US-104-0352 (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Controle van de nieren

Het wordt aanbevolen om bij alle patiënten de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) te beoordelen voordat wordt begonnen met de behandeling met tenofovirdisoproxil en die ook te controleren na twee tot vier weken behandeling, na drie maanden behandeling en daarna elke drie tot zes maanden bij patiënten zonder renale risicofactoren. Bij patiënten met risico op een nierfunctiestoornis moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.

Behandeling van de nieren

Indien bij pediatrische patiënten die tenofovirdisoproxil krijgen, bevestigd is dat het serumfosfaatgehalte < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie). Als nierafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient bij een nefroloog medisch advies ingewonnen te worden om een onderbreking van de behandeling met tenofovirdisoproxil te overwegen. Het onderbreken van de behandeling met tenofovirdisoproxil dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld.

Gelijktijdige toediening en risico op niertoxiciteit

Gebruik van tenofovirdisoproxil moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel (bijv. aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2). Indien gelijktijdig gebruik van tenofovirdisoproxil en nefrotoxische middelen onvermijdelijk is, dient de nierfunctie wekelijks te worden gecontroleerd.

Gevalen van acuut nierfalen zijn gemeld na het starten van hooggedoseerde of gecombineerde niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij patiënten die werden behandeld met tenofovirdisoproxil en die risicofactoren vertoonden voor renale disfunctie. Indien tenofovirdisoproxil gelijktijdig met een NSAID wordt toegediend, dient de nierfunctie adequaat gecontroleerd te worden.

Een hoger risico op een nierfunctiestoornis is gemeld bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen in combinatie met een met ritonavir of cobicistat versterkte proteaseremmer. Bij deze patiënten is zorgvuldige bewaking van de nierfunctie noodzakelijk (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met renale risicofactoren moet de gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil met een versterkte proteaseremmer zorgvuldig worden beoordeeld.

Tenofovirdisoproxil is niet klinisch onderzocht bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die worden uitgescheiden via dezelfde renale route, waaronder de transporteiwitten *human organic anion transporter* (hOAT) 1 en 3 of MRP 4 (bijv. cidofovir, een bekend nefrotoxisch geneesmiddel). Deze renale transporteiwitten kunnen voor de tubulaire secretie en ten dele voor de renale eliminatie van tenofovir en cidofovir verantwoordelijk zijn. Dientengevolge zou de farmacokinetiek van deze geneesmiddelen, die via dezelfde renale route worden uitgescheiden, waaronder de transporteiwitten hOAT 1 en 3 of MRP 4, veranderd kunnen zijn, als ze gelijktijdig toegediend worden. Tenzij hiervoor een duidelijke noodzaak bestaat, wordt gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen die via dezelfde renale route worden uitgescheiden niet aanbevolen, indien dit echter onvermijdbaar is, dient de renale functie wekelijks gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.5).

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Een behandeling met tenofovirdisoproxil mag niet worden begonnen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis en dient te worden gestopt bij pediatrische patiënten die een nierfunctiestoornis ontwikkelen tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil.

Effecten op het bot

Viread kan een afname van de BMD veroorzaken. De effecten van tenofovirdisoproxil-geassocieerde veranderingen van de BMD op de gezondheid van botten op lange termijn en het risico op fracturen in de toekomst zijn onzeker (zie rubriek 5.1).

Als botafwijkingen vastgesteld of vermoed worden bij pediatrische patiënten, dient bij een endocrinoloog en/of nefroloog medisch advies ingewonnen te worden.

Leverziekte

Tenofovir en tenofovirdisoproxil worden niet door leverenzymen gemetaboliseerd. Een farmacokinetisch onderzoek is uitgevoerd bij niet met HIV geïnfecteerde volwassen patiënten met een verschillende mate van leverfunctiestoornis. Bij deze patiënten werd geen significante farmacokinetische verandering waargenomen (zie rubriek 5.2).

Exacerbaties van hepatitis

Opvlammingen tijdens de behandeling: spontane exacerbaties komen relatief vaak voor bij chronische hepatitis B en worden gekenmerkt door kortstondige verhogingen van serum-ALAT. Na het starten van een antivirale behandeling kan serum-ALAT bij sommige patiënten toenemen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met gecompenseerde leverziekte gaan deze verhogingen van serum-ALAT over het algemeen niet gepaard met een verhoging van serumbilirubineconcentraties of leverdecompensatie.

Patiënten met cirrose kunnen na exacerbatie van hepatitis een verhoogd risico hebben op leverdecompensatie en dienen daarom tijdens de behandeling nauwlettend gecontroleerd te worden.

Opvlammingen na het stoppen van de behandeling: acute exacerbatie van hepatitis is ook gemeld bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling tegen hepatitis B. Exacerbaties na behandeling worden doorgaans geassocieerd met stijgende HBV DNA-spiegels en de meeste lijken zelfbeperkend te zijn. Er zijn echter ernstige exacerbaties gemeld, waaronder met fatale afloop. De leverfunctie dient met regelmatige tussenpozen te worden gecontroleerd door middel van klinisch vervolgonderzoek en laboratoriumonderzoek gedurende ten minste 6 maanden na het stoppen met de behandeling van hepatitis B. Indien geschikt, kan hervatting van de behandeling van hepatitis B gerechtvaardigd zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling niet aanbevolen, omdat exacerbatie van hepatitis na het einde van de behandeling kan leiden tot leverdecompensatie.

Opvlammingen van de lever zijn bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte bijzonder ernstig en soms fataal.

Gelijktijdige infectie met hepatitis C of D: er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van tenofovir bij patiënten met gelijktijdige infectie met hepatitis C- of D-virus.

Gelijktijdige infectie met HIV-1 en hepatitis B: vanwege het risico op het ontwikkelen van HIV-resistentie dient tenofovirdisoproxil alleen te worden gebruikt als onderdeel van een geschikte antiretrovirale combinatietherapie bij patiënten met gelijktijdige HIV- en HBV-infectie. Bij patiënten met reeds aanwezige leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, doen leverfunctieafwijkingen zich tijdens de antiretrovirale combinatietherapie (CART, *combination antiretroviral therapy*) in een hogere frequentie voor en deze patiënten moeten dan ook volgens de standaardmethoden worden gecontroleerd. Als er bij dergelijke patiënten aanwijzingen zijn van een verslechtering van de leverziekte, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen. Er moet echter worden opgemerkt dat tijdens de behandeling met tenofovir toename van ALAT onderdeel kan zijn van de klaring van HBV; zie hierboven *Exacerbaties van hepatitis*.

Gebruik met bepaalde antivirale middelen tegen hepatitis C-virus

Er is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van tenofovirdisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de plasmaconcentraties van tenofovir verhoogt, met name bij gelijktijdige HIV-behandeling met tenofovirdisoproxil en een farmacokinetische ‘booster’ (ritonavir of cobicistat). De veiligheid van tenofovirdisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische ‘booster’ is niet vastgesteld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke risico’s en voordelen in samenhang met gelijktijdige toediening van ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir met tenofovirdisoproxil in combinatie met een gebooste HIV-proteaseremmer (bijv. atazanavir of darunavir), met name bij patiënten met een verhoogd risico van een nierfunctiestoornis. Patiënten die ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gelijktijdig met tenofovirdisoproxil en een gebooste HIV-proteaseremmer gebruiken, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling in utero

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij HIV-negatieve

zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van HIV.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Hulpstoffen

Viread 123 mg filmomhulde tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Op basis van de resultaten van *in vitro* experimenten en de bekende eliminatieweg van tenofovir is het potentieel voor CYP450-gemedieerde interacties van tenofovir met andere geneesmiddelen laag.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Viread dient niet gelijktijdig te worden toegediend met andere geneesmiddelen die tenofovirdisoproxil of tenofoviralfenamide bevatten.

Viread dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend.

Didanosine

Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en tabel 1).

Via de nieren uitgescheiden geneesmiddelen

Aangezien tenofovir voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, kan gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of concurreren voor actieve tubulaire secretie via transporteiwitten hOAT 1, hOAT 3 of MRP 4 (bijv. cidofovir) leiden tot een verhoging van de tenofovirconcentraties in serum en/of van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Gebruik van tenofovirdisoproxil moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Enkele voorbeelden zijn aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2, maar dit is geen volledige opsomming (zie rubriek 4.4).

Aangezien tacrolimus de nierfunctie kan aantasten, wordt nauwlettende observatie aanbevolen wanneer dit middel gelijktijdig met tenofovirdisoproxil wordt toegediend.

Andere interacties

Interacties tussen tenofovirdisoproxil enerzijds en andere geneesmiddelen anderzijds worden hieronder weergegeven in tabel 1 (een stijging wordt aangegeven als “↑”, een daling als “↓”, geen verandering als “↔”, tweemaal daags als “b.i.d.” en eenmaal daags als “q.d.”).

Tabel 1: Interacties tussen tenofovirdisoproxil en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
ANTI-INFECTIVA		
Antiretrovirale middelen		
Proteaseremmers		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Geen significant effect op de farmacokinetische parameters van lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Geen significant effect op de farmacokinetische parameters van darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
NRTI's		
Didanosine	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine.	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Verhoogde systemische blootstelling aan didanosine kan didanosinegerelateerde bijwerkingen mogelijk doen toenemen. Zelden zijn pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine met een dosis van 400 mg per dag is gepaard gegaan met een significante afname van het aantal CD4-cellen, mogelijk veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. actief) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofovirdisoproxil toegediend, is gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van HIV-1-infectie.
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovirdisoproxil dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Antivirale middelen tegen hepatitis-C-virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en atazanavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en darunavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en atazanavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41% GS-331007²: 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}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en lopinavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen versterken gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir en efavirenz leidt naar verwachting tot daling van de plasmaconcentraties van velpatasvir. Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir met efavirenz-bevattende regimes wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen versterken gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: n.v.t. GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: n.v.t. Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

¹ Gegevens verkregen op basis van gelijktijdige toediening met ledipasvir/sofosbuvir. Toediening in fasen (tussenperiodes van 12 uur) leverde vergelijkbare uitkomsten op.

² De meest voorkomende circulerende metabool van sofosbuvir.

³ Onderzoek uitgevoerd met extra voxilaprevir 100 mg om blootstellingen aan voxilaprevir te bereiken die worden verwacht bij HCV-geïnfecteerde patiënten.

Onderzoek uitgevoerd met andere geneesmiddelen

Er waren geen klinisch significante farmacokinetische interacties wanneer tenofovirdisoproxil gelijktijdig werd toegediend met emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (versterkt met ritonavir), methadon, ribavirine, rifampicine, tacrolimus of het hormonale anticonceptivum norgestimaat/ethinyloestradiol.

Tenofovirdisoproxil moet samen met voedsel worden ingenomen, omdat daardoor de biobeschikbaarheid van tenofovir wordt verhoogd (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat tenofovirdisoproxil niet tot afwijkingen leidt of foetaal/neonataal toxisch is. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van tenofovirdisoproxil tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

In de literatuur werd aangetoond dat blootstelling aan tenofovirdisoproxil in het derde trimester van de zwangerschap, het risico op de overdracht van HBV van moeder op zuigeling doet afnemen als tenofovirdisoproxil wordt toegediend aan moeders, naast hepatitis B-immunoglobuline en hepatitis B-vaccins aan zuigelingen.

In drie gecontroleerde klinische onderzoeken werd aan 327 zwangere vrouwen met een chronische HBV-infectie eenmaal daags tenofovirdisoproxil (245 mg) toegediend vanaf 28 tot 32 weken zwangerschap tot 1-2 maanden postpartum. Vrouwen en hun zuigelingen werden gedurende maximaal 12 maanden na de bevalling opgevolgd. Er werden geen veiligheidssignalen waargenomen naar aanleiding van deze gegevens.

Borstvoeding

In het algemeen kan een moeder met hepatitis B borstvoeding geven, als de pasgeborene adequaat wordt behandeld voor de preventie van hepatitis B bij de geboorte.

Tenofovir wordt in de moedermelk in erg lage concentraties uitgescheiden en blootstelling van baby's via moedermelk wordt als verwaarloosbaar beschouwd. Hoewel de langetermijngegevens beperkt zijn, zijn er geen bijwerkingen gemeld bij baby's die borstvoeding kregen. Met HBV geïnfecteerde moeders die tenofovirdisoproxil gebruiken, mogen borstvoeding geven.

Om overdracht van HIV naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat moeders met HIV hun baby geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn beperkte klinische gegevens wat betreft het effect van tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter ingelicht te worden over het feit, dat er melding is gemaakt van duizeligheid tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

HIV-1 en hepatitis B: bij patiënten die tenofovirdisoproxil ontvangen, zijn in zeldzame gevallen nierfunctiestoornis, nierfalen en soms voorkomende gevallen van proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), soms leidend tot botafwijkingen (die zelden bijdragen aan het ontstaan van fracturen), gemeld. Controle van de nierfunctie wordt aanbevolen voor patiënten die Viread krijgen (zie rubriek 4.4).

HIV-1: er wordt verwacht dat ongeveer één derde van de patiënten bijwerkingen zal ervaren na behandeling met tenofovirdisoproxil in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Gewoonlijk betreft het hierbij lichte tot matig-ernstige gastro-intestinale bijwerkingen. Ongeveer 1% van de volwassen patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil is met de behandeling gestopt in verband met de gastro-intestinale problemen.

Hepatitis B: er wordt verwacht dat ongeveer één vierde van de patiënten bijwerkingen zal ervaren na behandeling met tenofovirdisoproxil, waarvan de meeste bijwerkingen licht zijn. In klinisch onderzoek onder patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, was de meest voorkomende bijwerking van tenofovirdisoproxil misselijkheid (5,4%).

Acute exacerbatie van hepatitis is gemeld bij patiënten die worden behandeld evenals bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling tegen hepatitis B (zie rubriek 4.4).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De beoordeling van bijwerkingen van tenofovirdisoproxil is gebaseerd op veiligheidsgegevens van klinisch onderzoek en postmarketingervaring. Alle bijwerkingen worden in tabel 2 weergegeven.

Klinisch onderzoek naar HIV-1: de beoordeling van bijwerkingen uit gegevens van klinisch onderzoek naar HIV-1 is gebaseerd op ervaring in twee onderzoeken onder 653 eerder behandelde volwassen patiënten die gedurende 24 weken behandeld werden met tenofovirdisoproxil (n = 443) of placebo (n = 210), in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen en ook in een dubbelblind vergelijkend gecontroleerd onderzoek waarin 600 nog niet eerder behandelde volwassen patiënten gedurende 144 weken behandeld werden met 245 mg tenofovirdisoproxil (n = 299) of stavudine (n = 301) in combinatie met lamivudine en efavirenz.

Klinisch onderzoek naar hepatitis B: de beoordeling van bijwerkingen uit gegevens van klinisch onderzoek naar HBV is voornamelijk gebaseerd op ervaringen uit twee dubbelblinde vergelijkende gecontroleerde onderzoeken waarin 641 volwassen patiënten met chronische hepatitis B en gecompenseerde leverziekte gedurende 48 weken werden behandeld met dagelijks 245 mg tenofovirdisoproxil (n = 426) of met dagelijks 10 mg adefovirdipivoxil (n = 215). De bijwerkingen die werden waargenomen bij voortgezette behandeling gedurende 384 weken waren consistent met het veiligheidsprofiel van tenofovirdisoproxil. Na een aanvankelijke vermindering met ongeveer -4,9 ml/min (berekend met de Cockcroft-Gault-formule) of -3,9 ml/min/1,73 m² (berekend met de MDRD-formule [*modification of diet in renal disease*]) na de eerste 4 weken behandeling was de gerapporteerde jaarlijkse vermindering van de nierfunctie sinds de uitgangssituatie bij met tenofovirdisoproxil behandelde patiënten -1,41 ml/min per jaar (berekend met de Cockcroft-Gault-formule) en -0,74 ml/min/1,73 m² per jaar (berekend met de MDRD-formule).

Patiënten met gedecompenseerde leverziekte: in een dubbelblind actief gecontroleerd onderzoek (GS-US-174-0108) waarbij volwassen patiënten gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 45) of emtricitabine plus tenofovirdisoproxil (n = 45) of entecavir (n = 22) werd het veiligheidsprofiel van tenofovirdisoproxil bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte beoordeeld.

In de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil stopte 7% van de patiënten met de behandeling als gevolg van een bijwerking; tot en met week 48 trad bij 9% van de patiënten een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl of een bevestigd serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl op; er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen tussen de gecombineerde behandelingsgroepen met tenofovir en de behandelingsgroep met entecavir. Na 168 weken kreeg 16% (7/45) van de tenofovirdisoproxilgroep, 4% (2/45) van de groep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 14% (3/22) van de entecavirgroep te maken met falen van verdraagbaarheid. Dertien procent (6/45) van de tenofovirdisoproxilgroep, 13% (6/45) van de groep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 9% (2/22) van de entecavirgroep had een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl of een bevestigd serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl.

In week 168 bedroeg het overlijdenspercentage in deze groep met gedecompenseerde leverziekte 13% (6/45) in de tenofovirdisoproxilgroep, 11% (5/45) in de groep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 14% (3/22) in de entecavirgroep. Het percentage dat hepatocellulair carcinoom kreeg, bedroeg 18% (8/45) in de tenofovirdisoproxilgroep, 7% (3/45) in de groep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 9% (2/22) in de entecavirgroep.

Bij personen met een hoge CPT-score in de uitgangssituatie was het risico op het ontwikkelen van ernstige bijwerkingen verhoogd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met lamivudineresistente chronische hepatitis B: er werden geen nieuwe bijwerkingen van tenofovirdisoproxil geïdentificeerd in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (GS-US-174-0121) waarin 280 lamivudineresistente patiënten gedurende 240 weken een behandeling kregen met tenofovirdisoproxil (n = 141) of emtricitabine/tenofovirdisoproxil (n = 139).

De bijwerkingen die vermoedelijk (of ten minste mogelijk) verband houden met de behandeling worden hierna genoemd per lichaamssysteem, orgaanklasse, en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) of zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabel 2: Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen die in verband gebracht worden met tenofovirdisoproxil op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik

Frequentie	Tenofovirdisoproxil
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	hypofosfatemie ¹
Soms:	hypokaliëmie ¹
Zelden:	lactaatacidose
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	duizeligheid
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	diarree, braken, misselijkheid
Vaak:	flatulentie
Soms:	pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	
Vaak:	verhoogde transaminasen
Zelden:	hepatische steatose, hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	uitslag
Zelden:	angio-oedeem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>	
Vaak:	botmineraaldichtheid verlaagd ³
Soms:	rabdomyolyse ¹ , spierzwakte ¹
Zelden:	osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen) ^{1, 2} , myopathie ¹
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>	
Soms:	verhoogd creatinine, proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi)
Zelden:	acuut nierfalen, nierfalen, acute tubulaire necrose, nefritis (waaronder acute interstitiële nefritis) ² , nefrogene diabetes insipidus
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	asthenie

¹ Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt vanuit gegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofovirdisoproxil.

² Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd, maar niet waargenomen in gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek of het uitgebreide toegangsprogramma van tenofovirdisoproxil. De frequentie categorie werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan tenofovirdisoproxil in gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek en het uitgebreide toegangsprogramma (n = 7.319).

³ De frequentie van deze bijwerking werd geschat op basis van veiligheidsgegevens verkregen uit verschillende klinische onderzoeken met TDF bij met HBV geïnfecteerde patiënten. Zie ook rubrieken 4.4 en 5.1.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

HIV-1 en hepatitis B:

Nierfunctiestoornis

Aangezien Viread nierschade kan veroorzaken, wordt controle van de nierfunctie aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*). Over het algemeen verdween proximale niertubulopathie vanzelf of verbeterde na stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil. Bij sommige patiënten verdwenen de afnamen in creatinineklaring echter niet volledig, hoewel de behandeling met tenofovirdisoproxil werd gestopt. Patiënten met risico op een nierfunctiestoornis (zoals patiënten met renale risicofactoren in de Ausgangssituatie, voortgeschreden HIV-infectie, of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen krijgen) lopen ondanks stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Lactaatacidose

Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld met tenofovirdisoproxil in monotherapie of in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Patiënten met predisponerende factoren, zoals patiënten met gedecompenseerde leverziekte, of patiënten die gelijktijdige medicatie krijgen waarvan bekend is dat het lactaatacidose induceert, lopen een verhoogd risico op ernstige lactaatacidose tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil, met inbegrip van fatale afloop.

HIV-1:

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Hepatitis B:

Exacerbaties van hepatitis tijdens de behandeling

In onderzoek onder patiënten die nog niet eerder met nucleosiden waren behandeld, kwamen tijdens de behandeling verhogingen van ALAT > 10 maal ULN (*upper limit of normal*, bovengrens van het normale bereik) en > 2 maal de uitgangswaarde voor bij 2,6% van de patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil. De verhogingen van ALAT hadden een mediane tijd tot optreden van 8 weken, verdwenen bij voortgezette behandeling en waren in de meeste gevallen geassocieerd met een afname van de virusbelasting met $\geq 2 \log_{10}$ kopieën/ml, die voorafging aan of gelijktijdig optrad met de verhoging van ALAT. Periodieke controle van de leverfunctie tijdens de behandeling wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling

Bij patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, hebben zich klinische en laboratoriumaanwijzingen van exacerbaties van hepatitis voorgedaan na het stoppen met de behandeling van HBV (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

HIV-1

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op twee gerandomiseerde onderzoeken (onderzoek GS-US-104-0321 en GS-US-104-0352) onder 184 met HIV-1 geïnfecteerde, pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 93) of placebo/actief controlemiddel (n = 91) in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrische patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil, kwamen overeen met de bijwerkingen waargenomen in klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil bij volwassenen (zie rubrieken 4.8 *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en 5.1).

Afnamen van de BMD zijn gemeld bij pediatrische patiënten. Bij met HIV-1 geïnfecteerde adolescenten waren de BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen lager dan die waargenomen bij patiënten die placebo kregen. Bij met HIV-1 geïnfecteerde kinderen waren de BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die waren overgestapt op tenofovirdisoproxil lager dan die waargenomen bij patiënten die hun behandeling op basis van stavudine of zidovudine hadden voortgezet (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

In onderzoek GS-US-104-0352 stopten 8 van de 89 pediatrische patiënten (9,0%) die werden blootgesteld aan tenofovirdisoproxil (mediane blootstelling aan tenofovirdisoproxil 331 weken) met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met

tenofovirdisoproxil. Zeven patiënten hadden geschatte waarden voor glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) tussen 70 en 90 ml/min/1,73 m². Daarvan hadden 3 patiënten een klinisch betekenisvolle afname van geschatte GFR die verbeterde na stopzetting van tenofovirdisoproxil.

Chronische hepatitis B

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op een gerandomiseerd onderzoek (onderzoek GS-US-174-0115) onder 106 adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) met chronische hepatitis B die gedurende 72 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) of placebo (n = 54), en op een gerandomiseerd onderzoek (onderzoek GS-US-174-0144) onder 89 patiënten met chronische hepatitis B (in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 60) of placebo (n = 29). De bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrische patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil, kwamen overeen met de bijwerkingen waargenomen in klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil bij volwassenen (zie rubrieken 4.8 *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en 5.1).

Afnames van de BMD zijn gemeld bij met HBV geïnficeerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar. De BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen, waren lager dan die waargenomen bij patiënten die placebo kregen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Andere speciale patiëntgroep(en)

Patiënten met nierfunctiestoornis

Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatriche patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling

Bij HIV-patiënten met gelijktijdige HBV-infectie hebben klinisch onderzoek en laboratoriumonderzoek aanwijzingen voor hepatitis opgeleverd na stopzetting van de behandeling met tenofovirdisoproxil (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij een overdosis moet de patiënt op tekenen van toxiciteit (zie rubrieken 4.8 en 5.3) gecontroleerd worden, en waar nodig ondersteunende standaardbehandeling toegepast worden.

Behandeling

Tenofovir kan worden verwijderd door middel van hemodialyse; de mediane hemodialyseklaring van tenofovir is 134 ml/min. Het is niet bekend of tenofovir verwijderd kan worden door middel van peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik; nucleoside en nucleotide reverse transcriptase-remmers, ATC-code: J05AF07

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Tenofovirdisoproxilfumaraat is het fumaraatzout van de prodrug tenofovirdisoproxil.

Tenofovirdisoproxil wordt geabsorbeerd en omgezet in de werkzame stof tenofovir, een nucleoside-

monofosfaat (nucleotide) analoog. Daarna wordt tenofovir omgezet in de actieve metaboliet, tenofovirdifosfaat, een essentiële terminator van DNA-ketens, door constitutief tot expressie gebrachte cellulaire enzymen. Tenofovirdifosfaat heeft een intracellulaire halfwaardetijd van 10 uur in geactiveerde en van 50 uur in rustende perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's). Tenofovirdifosfaat remt HIV-1-reverse transcriptase en HBV-polymerase door directe bindingscompetitie met het natuurlijke deoxyribonucleotide-substraat en, na incorporatie in DNA, door het beëindigen van de DNA-keten. Tenofovirdifosfaat is een zwakke remmer van cellulaire polymerasen α , β en γ . In concentraties van maximaal 300 $\mu\text{mol/l}$ heeft tenofovir evenmin effect getoond op de synthese van mitochondriaal DNA of de productie van melkzuur in *in vitro* bepalingen.

Gegevens met betrekking tot HIV

Antivirale werking tegen HIV in vitro: De tenofovirconcentratie die nodig is voor 50% remming (EC_{50}) van de wild-type laboratoriumstam HIV-1_{IIIB} is 1-6 $\mu\text{mol/l}$ in lymfoïde cellijnen en 1,1 $\mu\text{mol/l}$ tegen primaire HIV-1 subtype B-isolaten in PBMC's. Tenofovir is ook werkzaam tegen HIV-1 subtypes A, C, D, E, F, G en O en tegen HIV_{BaL} in primaire monocyt/macrofaagcellen. Tenofovir is *in vitro* actief tegen HIV-2, met een EC_{50} van 4,9 $\mu\text{mol/l}$ in MT-4 cellen.

Resistentie: Stammen van HIV-1 met een verminderde gevoeligheid voor tenofovir en een K65R mutatie in reverse transcriptase werden *in vitro* en bij sommige patiënten (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid) geselecteerd. Tenofovirdisoproxil dient vermeden te worden bij reeds eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten met stammen die de K65R mutatie bevatten (zie rubriek 4.4). Bovendien is een K70E substitutie in HIV-1 reverse transcriptase door tenofovir geselecteerd, die tot een licht verminderde gevoeligheid voor tenofovir leidt.

In klinisch onderzoek onder patiënten die al eerder waren behandeld, werd de anti-HIV-werking van tenofovirdisoproxil 245 mg tegen stammen van HIV-1 met resistentie tegen nucleosideremmers bestudeerd. De resultaten geven aan dat patiënten bij wie het HIV drie of meer thymidine-analoog geassocieerde mutaties (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) tot expressie bracht, waaronder ofwel de M41L of de L210W mutatie in het reverse transcriptase, een verminderde respons vertoonden op de behandeling met tenofovirdisoproxil 245 mg.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van tenofovirdisoproxil bij reeds eerder behandelde en nog niet eerder behandelde volwassenen die geïnfecteerd zijn met HIV-1, zijn aangetoond in onderzoeken met een duur van respectievelijk 48 weken en 144 weken.

In onderzoek GS-99-907 kregen 550 eerder behandelde volwassen patiënten gedurende 24 weken placebo of 245 mg tenofovirdisoproxil. De gemiddelde uitgangswaarde van de CD4-cel-telling was 427 cellen/ mm^3 , de gemiddelde uitgangswaarde van het plasma HIV-1 RNA was 3,4 $\log_{10}$ kopieën/ml (78% van de patiënten had een virusbelasting van < 5.000 kopieën/ml), en de gemiddelde duur van eerdere HIV-behandeling 5,4 jaar. Uit genotype-analyse van HIV-isolaten van 253 patiënten bij aanvang van het onderzoek bleek 94% van de patiënten HIV-1-resistentiemutaties te hebben welke in verband gebracht werden met nucleoside reverse transcriptase-remmers, 58% had mutaties veroorzaakt door proteaseremmers, en 48% mutaties door niet-nucleoside reverse transcriptase-remmers.

In week 24 bedroeg de tijdgewogen gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de $\log_{10}$ plasma HIV-1 RNA-spiegels (DAVG_{24}) respectievelijk -0,03 $\log_{10}$ kopieën/ml en -0,61 $\log_{10}$ kopieën/ml voor de placebogroep en de groep die 245 mg tenofovirdisoproxil kreeg ($p < 0,0001$). Er werd een statistisch significant verschil ten gunste van 245 mg tenofovirdisoproxil gezien in de tijdgewogen gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in week 24 (DAVG_{24}) voor de CD4-telling (+13 cellen/ mm^3 voor 245 mg tenofovirdisoproxil *versus* -11 cellen/ mm^3 voor placebo, $p = 0,0008$). De antivirale respons op tenofovirdisoproxil hield 48 weken aan (DAVG_{48} was -0,57 $\log_{10}$ kopieën/ml, het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 of 50 kopieën/ml was 41% resp. 18%). Bij acht (2%) patiënten die met 245 mg tenofovirdisoproxil werden behandeld, ontstond de K65R mutatie binnen de eerste 48 weken.

De 144 weken durende, dubbelblinde, actief gecontroleerde fase van het onderzoek GS-99-903 bestudeerde de werkzaamheid en veiligheid van tenofoviridisoproxil 245 mg *versus* stavudine, indien gebruikt in combinatie met lamivudine en efavirenz bij met HIV-1 geïnfecteerde volwassen patiënten die nog niet eerder een antiretrovirale behandeling hebben gehad. De gemiddelde uitgangswaarde van de CD4-cel-telling was 279 cellen/mm³, de gemiddelde uitgangswaarde van het plasma HIV-1 RNA was 4,91 log₁₀ kopieën/ml, 19% van de patiënten had een symptomatische HIV-1 infectie en 18% had AIDS. Patiënten werden gestratificeerd op uitgangswaarde van HIV-1 RNA en CD4-telling. 43% van de patiënten had een uitgangswaarde voor virusbelastingen > 100.000 kopieën/ml en 39% had CD4-cel-tellingen < 200 cellen/ml.

Uit een intent-to-treat-analyse (waarin ontbrekende gegevens en wijziging van de antiretrovirale therapie (ART) als falen werden beschouwd) bleek, dat het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 kopieën/ml en 50 kopieën/ml in week 48 van de behandeling 80% resp. 76% was in de groep die tenofoviridisoproxil 245 mg kreeg, vergeleken met 84% en 80% in de groep die stavudine kreeg. In week 144 was het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 kopieën/ml en 50 kopieën/ml 71% resp. 68% in de groep die tenofoviridisoproxil 245 mg kreeg, vergeleken met 64% en 63% in de groep die stavudine kreeg.

De gemiddelde verandering van de uitgangswaarde voor HIV-1 RNA en CD4-telling in week 48 van de behandeling was vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen (-3,09 en -3,09 log₁₀ kopieën/ml; +169 en 167 cellen/mm³ in de groep met tenofoviridisoproxil 245 mg resp. groep met stavudine). In week 144 van de behandeling bleef de gemiddelde verandering van de uitgangswaarde vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen (-3,07 en -3,03 log₁₀ kopieën/ml; +263 en +283 cellen/mm³ in de groep met tenofoviridisoproxil 245 mg resp. groep met stavudine). Een consistente respons op behandeling met tenofoviridisoproxil 245 mg werd waargenomen ongeacht de uitgangswaarde van HIV-1 RNA en CD4-telling.

De K65R mutatie deed zich voor bij een iets hoger percentage patiënten in de groep met tenofoviridisoproxil dan in de actieve controlegroep (2,7% *versus* 0,7%). In alle gevallen ging resistentie tegen efavirenz of lamivudine vooraf aan de ontwikkeling van K65R of trad hiermee gelijktijdig op. Bij acht patiënten in de groep met tenofoviridisoproxil 245 mg waren K65R mutaties van het HI-virus aanwezig, waarvan 7 in de eerste 48 weken van de behandeling ontstonden en de laatste in week 96. Tot aan week 144 werd geen verdere K65R ontwikkeling waargenomen. Eén patiënt in de groep met tenofoviridisoproxil ontwikkelde de K70E substitutie in het virus. Uit zowel de genotype- als fenotype-analyse bleken er geen andere routes te zijn van resistentie tegen tenofovir.

Gegevens met betrekking tot HBV

Antivirale werking tegen HBV in vitro: de antivirale werking van tenofovir tegen HBV *in vitro* werd onderzocht in de cellijn HepG2 2.2.15. De EC₅₀-waarden voor tenofovir lagen tussen de 0,14 en 1,5 µmol/l, met CC₅₀-waarden (50% cytotoxiciteit-concentratie) van > 100 µmol/l.

Resistentie: er zijn geen HBV-mutaties vastgesteld die zijn geassocieerd met resistentie tegen tenofoviridisoproxil (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid). In celgebaseerde onderzoeken vertoonden HBV-stammen die de met resistentie tegen lamivudine en telbivudine geassocieerde mutaties rtV173L, rtL180M en rtM204I/V tot expressie brachten, een gevoeligheid voor tenofovir van 0,7 tot 3,4 maal die van wild-type virus. HBV-stammen die de met resistentie tegen entecavir geassocieerde mutaties rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V en rtM250V tot expressie brachten, vertoonden een gevoeligheid voor tenofovir van 0,6 tot 6,9 maal die van wild-type virus. HBV-stammen die de adefovir-geassocieerde resistentiemutaties rtA181V en rtN236T tot expressie brachten, vertoonden een gevoeligheid voor tenofovir van 2,9 tot 10 maal die van wild-type virus. Virussen met de mutatie rtA181T bleven gevoelig voor tenofovir, met EC₅₀-waarden van 1,5 maal die van wild-type virus.

Klinische werkzaamheid

Het aantonen van het voordeel van tenofoviridisoproxil bij gecompenseerde en gedecompenseerde ziekte is gebaseerd op virologische, biochemische en serologische responsen bij volwassenen met HBsAg-positieve en HBsAg-negatieve chronische hepatitis B. Onder de behandelde patiënten waren

patiënten die in de uitgangssituatie niet eerder waren behandeld, die eerder met lamivudine werden behandeld, die eerder met adefovirdipivoxil werden behandeld en patiënten met lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties. Op basis van histologische responsen is ook bij gecompenseerde patiënten een voordeel aangetoond.

Ervaring bij patiënten met gecompenseerde leverziekte in week 48 (onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103)

De resultaten over 48 weken van twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3-onderzoeken, waarin tenofoviridisoproxil werd vergeleken met adefovirdipivoxil bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte, worden hieronder in tabel 3 weergegeven. Onderzoek GS-US-174-0103 werd uitgevoerd onder 266 (gerandomiseerde en behandelde) HBeAg-positieve patiënten, terwijl onderzoek GS-US-174-0102 werd uitgevoerd onder 375 (gerandomiseerde en behandelde) patiënten die negatief waren voor HBeAg en positief voor HBeAb.

In deze beide onderzoeken was tenofoviridisoproxil significant superieur aan adefovirdipivoxil wat betreft het primaire eindpunt voor de werkzaamheid van volledige respons (gedefinieerd als HBV DNA-spiegels < 400 kopieën/ml en een verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore). Behandeling met tenofoviridisoproxil 245 mg werd ook geassocieerd met significant hogere percentages patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml wanneer werd vergeleken met behandeling met adefovirdipivoxil 10 mg. Beide behandelingen leidden tot vergelijkbare resultaten met betrekking tot de histologische respons (gedefinieerd als een verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore) in week 48 (zie tabel 3 hieronder).

In onderzoek GS-US-174-0103 had een significant hoger percentage patiënten in de tenofoviridisoproxilgroep genormaliseerde ALAT-waarden en verlies van HBsAg in week 48, vergeleken met de adefovirdipivoxilgroep (zie tabel 3 hieronder).

Tabel 3: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in week 48

Parameter	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)		Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)	
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 125	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 90
Volledige respons (%)^a	71*	49	67*	12
Histologie Histologische respons (%) ^b	72	69	74	68
Mediane afname HBV DNA t.o.v. uitgangswaarde^c (log ₁₀ kopieën/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Genormaliseerde ALAT ^d	76	77	68*	54
Serologie (%) Verlies van HBeAg/ seroconversie	n.v.t.	n.v.t.	22/21	18/18
Verlies van HBsAg/ seroconversie	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

^a Volledige respons gedefinieerd als HBV DNA-spiegels < 400 kopieën/ml en verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore.

^b Verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore.

^c Mediane verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor HBV DNA geeft alleen het verschil weer tussen de HBV DNA-uitgangswaarde en de detectielimiet (*Limit of Detection*, LOD) van de assay.

^d De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

n.v.t. = niet van toepassing.

Tenofoviridisoproxil werd geassocieerd met significant hogere percentages patiënten met niet-waarneembaar HBV DNA (< 169 kopieën/ml [< 29 IE/ml]; de limiet voor kwantificering van de Roche Cobas TaqMan HBV-assay) wanneer werd vergeleken met adefovirdipivoxil (onderzoek GS-US-174-0102 respectievelijk 91% en 56%, en onderzoek GS-US-174-0103 respectievelijk 69% en 9%).

De respons op behandeling met tenofoviridisoproxil was vergelijkbaar bij patiënten die eerder ($n = 51$) of niet eerder ($n = 375$) waren behandeld met nucleosiden en bij patiënten met normale ($n = 21$) en afwijkende ($n = 405$) uitgangswaarden voor ALAT, wanneer de onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 werden gecombineerd. Negenenveertig van de 51 reeds met nucleosiden behandelde patiënten waren eerder behandeld met lamivudine. 73% van de patiënten die eerder waren behandeld met nucleosiden en 69% van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden, bereikten volledige respons op de behandeling; 90% van de patiënten die eerder waren behandeld met nucleosiden en 88% van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden, bereikten HBV DNA-suppressie tot < 400 kopieën/ml. Alle patiënten met normale uitgangswaarden voor ALAT en 88% van de patiënten met afwijkende uitgangswaarden voor ALAT bereikten HBV DNA-suppressie tot < 400 kopieën/ml.

Ervaring van langer dan 48 weken in onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103

In onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 stapten patiënten na dubbelblinde behandeling (met óf tenofoviridisoproxil 245 mg óf adefovirdipivoxil 10 mg) gedurende 48 weken zonder onderbreking van de behandeling over op een open-label behandeling met tenofoviridisoproxil. In onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 bleven respectievelijk 77% en 61% van de patiënten tot en met week 384 aan het onderzoek deelnemen. In week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 werden bij voortgezette behandeling met tenofoviridisoproxil de virussuppressie en de biochemische en serologische responsen gehandhaafd (zie tabellen 4 en 5 hieronder).

Tabel 4: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-negatieve patiënten in week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 met open-label behandeling

	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)											
Parameter ^a	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 125					
Week	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Genormaliseerde ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologie (%) Verlies van HBeAg/ seroconversie Verlies van HBsAg/ seroconversie	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
	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 Gebaseerd op een *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Zowel patiënten die op enig moment vóór week 384 stopten met het onderzoek vanwege een in het protocol gedefinieerd eindpunt als patiënten die week 384 voltooiden, zijn opgenomen in de noemer.

^b 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling.

^c 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^d De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

^e 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling.

^f 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^g 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling.

^h 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

ⁱ 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling.

^j 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^k Eén patiënt in deze groep werd voor het eerst HBsAg-negatief bij het bezoek in week 240 en was op het moment van data-cut-off nog in het onderzoek opgenomen. Het verlies van HBsAg bij deze patiënt werd echter uiteindelijk bevestigd bij het volgende bezoek.

^l 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling.

^m 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

ⁿ De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofoviridisoproxil niet zijn meegeteld (KM-tenofoviridisoproxil).

^o 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling.

^p 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

n.v.t. = niet van toepassing.

Tabel 5: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-positieve patiënten in week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 met open-label behandeling

Parameter ^a	Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)											
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 90					
Week	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Genormaliseerde ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologie (%) Verlies van HBeAg/ seroconversie	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
Verlies van HBsAg/ seroconversie	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 Gebaseerd op een *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Zowel patiënten die op enig moment vóór week 384 stopten met het onderzoek vanwege een in het protocol gedefinieerd eindpunt als patiënten die week 384 voltooiden, zijn opgenomen in de noemer.

^b 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling.

^c 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^d De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

^e 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling.

^f 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^g De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofoviridisoproxil zijn meegeteld (KM-ITT).

^h 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling.

ⁱ 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^j 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling.

^k 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^l De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofoviridisoproxil niet zijn meegeteld (KM-tenofoviridisoproxil).

^m 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling.

ⁿ 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^o 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling.
^p 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

Gepaarde gegevens van leverbiopten bij aanvang van het onderzoek en in week 240 waren beschikbaar voor 331/489 patiënten die in week 240 bleven deelnemen aan onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 (zie tabel 6 hieronder). Vijfennegentig procent (225/237) van de patiënten zonder cirrose bij aanvang en 99% (93/94) van de patiënten met cirrose bij aanvang vertoonden óf geen verandering, óf een verbetering van fibrose (Ishak-fibrosescore). Van de 94 patiënten met cirrose bij aanvang (Ishak-fibrosescore: 5 - 6) ondervond 26% (24) geen verandering in de Ishak-fibrosescore en ondervond 72% (68) regressie van cirrose tot week 240 met een afname van de Ishak-fibrosescore met ten minste 2 punten.

Tabel 6: Histologische respons (%) bij gecompenseerde HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in week 240, vergeleken met de uitgangswaarden

	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)		Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)	
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 90 ^d
Histologische respons ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a de patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van de histologie omvatte uitsluitend patiënten met beschikbare gegevens van leverbiopten (ontbrekend = uitgesloten) tot week 240. De respons na toevoeging van emtricitabine is uitgesloten (totaal 17 patiënten over beide onderzoeken).

^b Verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore.

^c 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door maximaal 192 weken open-label behandeling.

^d 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door maximaal 192 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

Ervaring met patiënten met gelijktijdige HIV-infectie die eerder waren behandeld met lamivudine

In een gerandomiseerd, 48 weken durend, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek met tenofoviridisoproxil 245 mg onder volwassen patiënten met gelijktijdige infectie met HIV-1 en chronische hepatitis B die eerder waren behandeld met lamivudine (onderzoek ACTG 5127) was de gemiddelde uitgangswaarde voor de serum-HBV DNA-spiegel bij de patiënten die gerandomiseerd waren naar de tenofovirgroep 9,45 log₁₀ kopieën/ml (n = 27). Behandeling met tenofoviridisoproxil 245 mg werd geassocieerd met een gemiddelde verandering van serum-HBV DNA ten opzichte van de uitgangswaarde van -5,74 log₁₀ kopieën/ml (n = 18) bij de patiënten voor wie er gegevens van week 48 waren. Bovendien had 61% van de patiënten in week 48 normale ALAT-waarden.

Ervaring met patiënten met aanhoudende virale replicatie (onderzoek GS-US-174-0106)

De werkzaamheid en veiligheid van tenofoviridisoproxil 245 mg of van tenofoviridisoproxil 245 mg plus 200 mg emtricitabine is onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (onderzoek GS-US-174-0106) onder HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve volwassen patiënten die tijdens de behandeling met adefovirdipivoxil 10 mg gedurende meer dan 24 weken een persistente viremie (HBV DNA $\geq$ 1.000 kopieën/ml) vertoonden. Bij aanvang was 57% van de patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil *versus* 60% van de patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsgroep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil, eerder behandeld met lamivudine. In totaal had behandeling met tenofoviridisoproxil in week 24 bij 66% (35/53) van de patiënten geleid tot HBV DNA < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml) *versus* 69% (36/52) van de patiënten behandeld met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil (p = 0,672). Daarnaast had 55% (29/53) van de patiënten behandeld met tenofoviridisoproxil niet-waarneembaar HBV DNA (< 169 kopieën/ml [< 29 IE/ml]); de limiet voor kwantificering van de Roche Cobas TaqMan HBV-assay *versus* 60% (31/52) van de patiënten behandeld met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil (p = 0,504). Vergelijkingen van de behandelingsgroepen na behandelingen langer dan 24 weken zijn moeilijk te interpreteren, omdat de onderzoekers de mogelijkheid hadden om de behandeling te intensiveren naar open-label emtricitabine plus tenofoviridisoproxil. Langdurige

onderzoeken om de voordelen/risico's van duo-therapie met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil te evalueren bij patiënten die alleen met HBV zijn geïnfecteerd, zijn nog gaande.

Ervaring met patiënten met gedecompenseerde leverziekte na 48 weken (onderzoek GS-US-174-0108)

Onderzoek GS-US-174-0108 is een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd onderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid van tenofoviridisoproxil (n = 45), emtricitabine plus tenofoviridisoproxil (n = 45) en entecavir (n = 22) bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte werd beoordeeld. In de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil hadden de patiënten in de uitgangssituatie een gemiddelde CPT-score van 7,2, een gemiddeld HBV DNA van $5,8 \log_{10}$ kopieën/ml en een gemiddelde serum-ALAT-waarde van 61 E/l. In de uitgangssituatie was 42% (19/45) van de patiënten eerder minimaal 6 maanden met lamivudine behandeld, 20% (9/45) van de patiënten was eerder met adefovirdipivoxil behandeld en 9 van de 45 patiënten (20%) hadden lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties. De co-primaire eindpunten voor de veiligheid waren stoppen met de behandeling als gevolg van een bijwerking en een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl of een bevestigd serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl.

Bij patiënten met een CPT-score ≤ 9 bereikte 74% (29/39) van de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil en 94% (33/35) van de behandelingsgroep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil na 48 weken behandeling een HBV DNA < 400 kopieën/ml.

In het algemeen zijn de uit dit onderzoek afkomstige gegevens te beperkt om definitieve conclusies te trekken over de vergelijking van emtricitabine plus tenofoviridisoproxil *versus* tenofoviridisoproxil (zie tabel 7 hieronder).

Tabel 7: Parameters voor veiligheid en werkzaamheid bij gedecompenseerde patiënten in week 48

Parameter	Onderzoek 174-0108		
	Tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg of 1 mg) n = 22
Falen van verdraagbaarheid (permanent stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel als gevolg van een tijdens de behandeling opgetreden bijwerking) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl vanaf de uitgangssituatie of een bevestigd serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 kopieën/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) Normale ALAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 punten daling van de CPT-score vanaf de uitgangssituatie n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Gemiddelde verandering van de CPT-score vanaf de uitgangssituatie	-0,8	-0,9	-1,3

Parameter	Onderzoek 174-0108		
	Tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg of 1 mg) n = 22
Gemiddelde verandering van de MELD-score vanaf de uitgangssituatie	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-waarde die de gecombineerde groepen met tenofovir vergelijkt *versus* de entecavir-groep = 0,622,

^b p-waarde die de gecombineerde groepen met tenofovir vergelijkt *versus* de entecavir-groep = 1,000.

Ervaring na meer dan 48 weken in onderzoek GS-US-174-0108

Op basis van een *non-completer/switch = failure analysis* bereikte 50% (21/42) van de patiënten die tenofovirdisoproxil, 76% (28/37) van de patiënten die emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 52% (11/21) van de patiënten die entecavir kregen, HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 168.

Ervaring bij patiënten met lamivudineresistent HBV na 240 weken (onderzoek GS-US-174-0121)

De werkzaamheid en veiligheid van 245 mg tenofovirdisoproxil werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (GS-US-174-0121) bij HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten (n = 280) met gecompenseerde leverziekte, viremie (HBV DNA $\geq$ 1.000 IE/ml), en genotypisch aangetoonde lamivudineresistentie (rtM204I/V +/- rtL180M). Slechts vijf patiënten hadden in de uitgangssituatie adefovir-geassocieerde resistentiemutaties. Honderdeenveertig en 139 volwassen patiënten werden gerandomiseerd naar een behandelingsgroep met respectievelijk tenofovirdisoproxil en emtricitabine plus tenofovirdisoproxil. De demografische gegevens in de uitgangssituatie waren vergelijkbaar voor beide behandelingsgroepen: bij aanvang was respectievelijk 52,5% van de patiënten HBeAg-negatief, 47,5% HBeAg-positief, de gemiddelde HBV DNA-spiegel was 6,5 log₁₀ kopieën/ml en de gemiddelde ALAT was 79 E/l.

Na een behandeling van 240 weken hadden 117 van de 141 patiënten (83%) die gerandomiseerd waren naar tenofovirdisoproxil HBV DNA < 400 kopieën/ml en 51 van 79 patiënten (65%) hadden ALAT-normalisatie. Na een behandeling van 240 weken met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil hadden 115 van de 139 patiënten (83%) HBV DNA < 400 kopieën/ml en 59 van 83 patiënten (71%) hadden ALAT-normalisatie. Van de HBeAg-positieve patiënten die gerandomiseerd waren naar tenofovirdisoproxil hadden 16 van 65 patiënten (25%) verlies van HBeAg en 8 van 65 patiënten (12%) hadden anti-HBe-seroconversie tot en met week 240. Bij de HBeAg-positieve patiënten die gerandomiseerd waren naar emtricitabine plus tenofovirdisoproxil hadden 13 van 68 patiënten (19%) verlies van HBeAg en 7 van 68 patiënten (10%) hadden anti-HBe-seroconversie tot en met week 240. Twee patiënten die gerandomiseerd waren naar tenofovirdisoproxil hadden verlies van HBsAg tegen week 240, maar geen seroconversie tot anti-HBs. Vijf patiënten die gerandomiseerd waren naar emtricitabine plus tenofovirdisoproxil hadden verlies van HBsAg, waarbij 2 van deze 5 patiënten seroconversie tot anti-HBs hadden.

Klinische resistentie

Vierhonderdzesentwintig HBeAg-negatieve (GS-US-174-0102, n = 250) en HBeAg-positieve (GS-US-174-0103, n = 176) patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil en vervolgens waren overgestapt op open-label behandeling met tenofovirdisoproxil, werden geëvalueerd met betrekking tot genotypische veranderingen in HBV-polymerase ten opzichte van de uitgangswaarde. Genotypische evaluaties die werden uitgevoerd voor alle patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) en 384 (n = 2) van de groep met monotherapie met tenofovirdisoproxil lieten zien dat er geen mutaties hebben plaatsgevonden die werden geassocieerd met resistentie tegen tenofovirdisoproxil.

Tweehonderdvijftien HBeAg-negatieve (GS-US-174-0102, n = 125) en HBeAg-positieve (GS-US-174-0103, n = 90) patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil en vervolgens waren overgestapt op open-label behandeling met tenofovirdisoproxil, werden geëvalueerd met betrekking tot genotypische veranderingen in HBV-polymerase ten opzichte van de uitgangswaarde. Genotypische evaluaties die werden uitgevoerd voor

alle patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) en 384 (n = 2) van de groep met monotherapie met tenofoviridisoproxil lieten zien dat er geen mutaties hebben plaatsgevonden die werden geassocieerd met resistentie tegen tenofoviridisoproxil.

In onderzoek GS-US-174-0108 ontvingen 45 patiënten (inclusief 9 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties hadden) gedurende maximaal 168 weken tenofoviridisoproxil. Genotypische gegevens over gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) waren beschikbaar voor 6 van de 8 patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48. Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil. Voor 5 patiënten in de tenofoviridisoproxilgroep werd een genotype-analyse uitgevoerd na week 48. Bij geen enkele patiënt werden aminozuursubstituties aangetroffen die in verband worden gebracht met resistentie tegen tenofoviridisoproxil.

In onderzoek GS-US-174-0121 kregen 141 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiesubstituties hadden, gedurende maximaal 240 weken tenofoviridisoproxil. Cumulatief waren er 4 patiënten die een viremische episode (HBV DNA > 400 kopieën/ml) hadden bij hun laatste tijdpunt op tenofoviridisoproxil. Van deze patiënten waren sequentiegegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) voor 2 van de 4 patiënten beschikbaar. Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil.

In een pediatrisch onderzoek (GS-US-174-0115) ontvingen 52 patiënten (inclusief 6 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiemutaties hadden) eerst gedurende maximaal 72 weken geblindeerde behandeling met tenofoviridisoproxil, waarna 51/52 patiënten overstapten op open-label behandeling met tenofoviridisoproxil (tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep). Genotypische evaluaties werden uitgevoerd bij alle patiënten in deze groep met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 6), week 72 (n = 5), week 96 (n = 4), week 144 (n = 2) en week 192 (n = 3). Vierenvijftig patiënten (inclusief 2 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiemutaties hadden) ontvingen eerst gedurende 72 weken geblindeerde behandeling met placebo, en 52/54 patiënten kregen daarna tenofoviridisoproxil (PLB-tenofoviridisoproxil-groep). Genotypische evaluaties werden uitgevoerd bij alle patiënten in deze groep met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 96 (n = 17), week 144 (n = 7) en week 192 (n = 8). Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil.

In een pediatrisch onderzoek (GS-US-174-0144) waren van patiënten die geblindeerd tenofoviridisoproxil kregen, genotypische gegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) beschikbaar voor 9 van de 10 patiënten in week 48 die een plasma-HBV DNA > 400 kopieën/ml hadden. Genotypische gegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) van patiënten die waren overgestapt op open-label tenofoviridisoproxil van geblindeerd tenofoviridisoproxil (tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep) of van placebo (PLB-tenofoviridisoproxil-groep) na een geblindeerde behandeling van minimaal 48 weken waren beschikbaar voor 12 van de 16 patiënten in week 96, 4 van de 6 patiënten in week 144 en 4 van de 4 patiënten in week 192 die een plasma-HBV DNA > 400 kopieën/ml hadden. In deze isolaten werden tot week 48, 96, 144 of 192 geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil.

Pediatrische patiënten

HIV-1: in onderzoek GS-US-104-0321 werden 87 eerder behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar gedurende 48 weken behandeld met tenofoviridisoproxil (n = 45) of placebo (n = 42) in combinatie met een geoptimaliseerde basisbehandeling (*optimised background regimen, OBR*). Als gevolg van de beperkingen van het onderzoek werd op basis van de plasma HIV-1 RNA-spiegels in week 24 niet aangetoond dat tenofoviridisoproxil voordelen biedt ten opzichte van placebo. Voor adolescente patiënten worden evenwel voordelen verwacht op basis van

extrapolatie van de gegevens van volwassenen en vergelijkende farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten die een behandeling kregen met tenofovirdisoproxil of placebo bedroegen de uitgangswaarden van de gemiddelde BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -1,004 en -0,809 en van de gemiddelde BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,866 en -0,584. De gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de dubbelblinde fase) bedroegen voor de BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -0,215 en -0,165 en voor de BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,254 en -0,179 voor de tenofovirdisoproxilgroep en de placebogroep. Het gemiddelde percentage waarmee de BMD toenam, was in de tenofovirdisoproxilgroep lager dan in de placebogroep. In week 48 vertoonden zes adolescenten in de tenofovirdisoproxilgroep en één adolescent in de placebogroep een significante afname van de BMD van de lumbale wervelkolom (gedefinieerd als > 4% afname). Bij de 28 patiënten die gedurende 96 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil namen de BMD Z-scores af met -0,341 voor de lumbale wervelkolom en met -0,458 voor het hele lichaam.

In onderzoek GS-US-104-0352 werden 97 eerder behandelde patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar met stabiele, virologische onderdrukking onder een behandeling op basis van stavudine of zidovudine gerandomiseerd naar ofwel vervanging van stavudine of zidovudine door tenofovirdisoproxil (n = 48) ofwel voortzetting van hun oorspronkelijke behandeling (n = 49) gedurende 48 weken. In week 48 had 83% van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 92% van de patiënten in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine een HIV-1 RNA-spiegel van < 400 kopieën/ml. Het verschil in aantal patiënten dat in week 48 een concentratie van < 400 kopieën/ml gehandhaafd had, werd hoofdzakelijk beïnvloed door het hogere aantal stopzettingen in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil. Wanneer ontbrekende gegevens werden weggelaten, had 91% van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 94% van de patiënten in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine een HIV-1 RNA-spiegel van < 400 kopieën/ml in week 48.

Afnamen van de BMD zijn gemeld bij pediatrische patiënten. Bij patiënten die een behandeling kregen met tenofovirdisoproxil, of stavudine of zidovudine, bedroegen de uitgangswaarden van de gemiddelde BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -1,034 en -0,498 en van de gemiddelde BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,471 en -0,386. De gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de gerandomiseerde fase) bedroegen voor de BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk 0,032 en 0,087 en voor de BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,184 en -0,027 voor de tenofovirdisoproxilgroep en de stavudine- of zidovudinegroep. Het gemiddelde percentage waarmee het bot van de lumbale wervelkolom was toegenomen in week 48, was in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil vergelijkbaar met dat in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine. De toename van het bot van het hele lichaam was lager in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil dan in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine. Eén patiënt behandeld met tenofovirdisoproxil en geen enkele patiënt behandeld met stavudine of zidovudine had een significante (> 4%) afname van BMD van de lumbale wervelkolom in week 48. BMD Z-scores namen met -0,012 af voor de lumbale wervelkolom en met -0,338 voor het hele lichaam bij de 64 patiënten die gedurende 96 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil. BMD Z-scores werden niet gecorrigeerd voor lengte en gewicht.

In onderzoek GS-US-104-0352 stopten 8 van de 89 pediatrische patiënten (9,0%) die werden blootgesteld aan tenofovirdisoproxil met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofovirdisoproxil (mediane blootstelling aan tenofovirdisoproxil 331 weken).

Chronische hepatitis B: in onderzoek GS-US-174-0115 werden 106 HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met chronische HBV-infectie (HBV DNA $\geq 10^5$ kopieën/ml, verhoogde serum-ALAT-spiegels $\geq 2 \times \text{ULN}$) of een voorgeschiedenis van verhoogde serum-ALAT-spiegels in de afgelopen 24 maanden) gedurende 72 weken behandeld met tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) of placebo (n = 54). Patiënten mochten niet eerder zijn behandeld

met tenofovirdisoproxil, maar mochten wel een behandeling op basis van interferon hebben ontvangen (> 6 maanden vóór de screening) of een andere orale anti-HBV nucleosiden-/nucleotidenbehandeling zonder tenofovirdisoproxil (> 16 weken vóór de screening). In week 72 had in totaal 88% (46/52) van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 0% (0/54) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml. Vierenzeventig procent (26/35) van de patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep had in week 72 genormaliseerde ALAT-spiegels, vergeleken met 31% (13/42) in de placebogroep. De respons op behandeling met tenofovirdisoproxil was vergelijkbaar bij patiënten die niet eerder (n = 20) en wel eerder (n = 32) met nucleosiden/nucleotiden waren behandeld, inclusief de lamivudineresistente patiënten (n = 6). Vijfennegentig procent van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden, 84% van de patiënten die wel eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden en 83% van de lamivudineresistente patiënten bereikte in week 72 HBV DNA < 400 kopieën/ml. Eenendertig van de 32 patiënten die wel eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden, waren eerder behandeld met lamivudine. In week 72 had 96% (27/28) van de immunactieve patiënten (HBV DNA $\geq 10^5$ kopieën/ml, serum-ALAT > 1,5 $\times$ ULN) in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 0% (0/32) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml. Vijfenzeventig procent (21/28) van de immunactieve patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep had in week 72 normale ALAT-spiegels, vergeleken met 34% (11/32) in de placebogroep.

Na 72 weken geblindeerde, gerandomiseerde behandeling kon elke patiënt overstappen op open-label behandeling met tenofovirdisoproxil tot week 192. Na week 72 bleef de virologische onderdrukking gehandhaafd bij de patiënten die dubbelblind tenofovirdisoproxil gevolgd door open-label tenofovirdisoproxil ontvingen (tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep): 86,5% (45/52) van de patiënten in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Onder de patiënten die placebo kregen tijdens de dubbelblinde periode, steeg het percentage patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml sterk nadat zij begonnen met open-label behandeling met tenofovirdisoproxil (PLB-tenofovirdisoproxil-groep): 74,1% (40/54) van de patiënten in de PLB-tenofovirdisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Het percentage patiënten met ALAT-normalisatie in week 192 in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep was 75,8% (25/33) onder de patiënten die in de uitgangssituatie HBeAg-positief waren, en 100,0% (2 van 2 patiënten) onder de patiënten die in de uitgangssituatie HBeAg-negatief waren. Bij vergelijkbare percentages patiënten in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep en PLB-tenofovirdisoproxil-groep (respectievelijk 37,5% en 41,7%) was sprake van seroconversie naar anti-HBe tot en met week 192.

Gegevens over de botmineraaldichtheid (BMD) uit onderzoek GS-US-174-0115 zijn samengevat in tabel 8:

Tabel 8: Beoordeling botmineraaldichtheid in de uitgangssituatie, week 72 en week 192

	Uitgangssituatie		Week 72		Week 192	
	Tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil	PLB-tenofovirdisoproxil	Tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil	PLB-tenofovirdisoproxil	Tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil	PLB-tenofovirdisoproxil
Gemiddelde (SD) BMD Z-score lumbale wervelkolom ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie ^a	n.v.t.	n.v.t.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Gemiddelde (SD) BMD Z-score hele lichaam ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)

	Uitgangssituatie		Week 72		Week 192	
	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score hele lichaam vanaf uitgangssituatie ^a	n.v.t.	n.v.t.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ten minste 6% afname van de BMD in de lumbale wervelkolom ^b	n.v.t.	n.v.t.	1,9% (1 patiënt)	0%	3,8% (2 patiënten)	3,7% (2 patiënten)
Ten minste 6% afname van de BMD in het hele lichaam ^b	n.v.t.	n.v.t.	0%	0%	0%	1,9% (1 patiënt)
Gemiddelde % toename BMD in de lumbale wervelkolom	n.v.t.	n.v.t.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Gemiddelde % toename BMD in het hele lichaam	n.v.t.	n.v.t.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

n.v.t. = Niet van toepassing

^a BMD Z-scores niet gecorrigeerd voor lengte en gewicht

^b Primair veiligheidseindpunt tot en met week 72

In onderzoek GS-US-174-0144 werden 89 HBeAg-negatieve en -positieve patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar met chronische hepatitis B gedurende 48 weken behandeld met eenmaal daags tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg tot een maximumdosis van 245 mg (n = 60) of placebo (n = 29). Bij de screening mochten patiënten niet eerder zijn behandeld met tenofovirdisoproxil en moesten ze HBV DNA > 10⁵ kopieën/ml (~ 4,2 log₁₀ IE/ml) en ALAT > 1,5 × de bovengrens van het normale bereik (ULN) hebben. In week 48 had 77% (46/60) van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 7% (2/29) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). Zesenzestig procent (38/58) van de patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep had in week 48 genormaliseerde ALAT-spiegels, vergeleken met 15% (4/27) in de placebogroep. Vijfentwintig procent (14/56) van de patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep en 24% (7/29) van de patiënten in de placebogroep bereikten in week 48 HBeAg-seroconversie.

De respons op behandeling met tenofovirdisoproxil was vergelijkbaar bij niet eerder en wel eerder behandelde patiënten: 76% (38/50) van de niet eerder behandelde patiënten en 80% (8/10) van de wel eerder behandelde patiënten bereikten in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). De respons op behandeling met tenofovirdisoproxil was ook vergelijkbaar bij patiënten die HBeAg-negatief waren, vergeleken met degenen die in de uitgangssituatie HBeAg-positief waren: 77% (43/56) van de HBeAg-positieve en 75,0% (3/4) van de HBeAg-negatieve patiënten bereikten in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). De verdeling van HBV-genotypes in de uitgangssituatie was vergelijkbaar tussen de tenofovirdisoproxil- en placebogroepen. De meeste patiënten hadden genotype C (43,8%) of D (41,6%), terwijl genotypes A en B in een lagere en vergelijkbare frequentie voorkwamen (elk 6,7%). Slechts 1 patiënt gerandomiseerd naar de tenofovirdisoproxilgroep had genotype E in de uitgangssituatie. In het algemeen was de respons op behandeling met tenofovirdisoproxil vergelijkbaar voor genotypes A, B, C en E (75-100% van de patiënten bereikte in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml [69 IE/ml]), maar was het responspercentage bij patiënten met genotype D-infectie lager (55%).

Na een geblindeerde, gerandomiseerde behandeling van minimaal 48 weken kon elke patiënt overstappen op open-label behandeling met tenofovirdisoproxil tot week 192. Na week 48 bleef de virologische onderdrukking gehandhaafd bij de patiënten die dubbelblind tenofovirdisoproxil gevolgd door open-label tenofovirdisoproxil kregen (tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep): 83,3% (50/60) van de patiënten in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml) in week 192. Onder de patiënten die placebo kregen tijdens de

dubbelblinde periode, steeg het percentage patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml sterk nadat zij behandeling kregen met open-label tenofovirdisoproxil (PLB-tenofovirdisoproxil-groep): 62,1% (18/29) van de patiënten in de PLB-tenofovirdisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Het percentage patiënten met ALAT-normalisatie in week 192 in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep en PLB-tenofovirdisoproxil-groep was respectievelijk 79,3% en 59,3% (op basis van criteria van het centraal laboratorium). Bij vergelijkbare percentages patiënten in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep en PLB-tenofovirdisoproxil-groep (respectievelijk 33,9% en 34,5%) was sprake geweest van HBeAg-seroconversie tot en met week 192. Bij geen van de patiënten in beide behandelingsgroepen was sprake geweest van HBsAg-seroconversie in week 192. De responspercentages op behandeling met tenofovirdisoproxil in week 192 werden voor alle genotypen A, B en C (80-100%) in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep gehandhaafd. In week 192 werd bij patiënten met genotype D-infectie (77%) nog steeds een lager responspercentage waargenomen, maar met een verbetering vergeleken met de resultaten van week 48 (55%).

Gegevens over de botmineraaldichtheid (BMD) uit onderzoek GS-US-174-0144 zijn samengevat in tabel 9:

Tabel 9: Beoordeling botmineraaldichtheid in de uitgangssituatie, week 48 en week 192

	Uitgangssituatie		Week 48		Week 192	
	Tenofovir-disoproxil	PLB	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil
Gemiddelde (SD) BMD Z-score lumbale wervelkolom	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Gemiddelde (SD) BMD Z-score hele lichaam	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score hele lichaam vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Cumulatieve incidentie $\geq 4\%$ afname in BMD ^a in de lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Cumulatieve incidentie $\geq 4\%$ afname in BMD ^a in het hele lichaam vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	6,7%	0%	6,7%	0%
Gemiddelde % toename BMD in de lumbale wervelkolom	n.v.t.	n.v.t.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%

	Uitgangssituatie		Week 48		Week 192	
	Tenofovir-disoproxil	PLB	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil
Gemiddelde % toename BMD in het hele lichaam	n.v.t.	n.v.t.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

n.v.t. = Niet van toepassing

^a Na week 48 waren er geen extra patiënten met $\geq 4\%$ afnames in BMD

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Viread in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met HIV en chronische hepatitis B (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tenofovirdisoproxil is een in water oplosbare ester-prodrug die *in vivo* snel wordt omgezet in tenofovir en formaldehyde.

Tenofovir wordt intracellulair omgezet in tenofovirmonofosfaat en de werkzame stof tenofovirdifosfaat.

Absorptie

Na orale toediening van tenfovirdisoproxil aan met HIV geïnfecteerde patiënten wordt tenfovirdisoproxil snel geabsorbeerd en omgezet in tenofovir. Toediening van meerdere doses tenfovirdisoproxil met een maaltijd aan patiënten met een HIV-infectie resulteerde in gemiddelde (%CV) tenofovir C_{max} -, AUC- en C_{min} -waarden van respectievelijk 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml en 64,4 (39,4%) ng/ml. De maximale tenofovirconcentratie in serum werd bij nuchtere patiënten binnen één uur bereikt en bij patiënten die de tabletten met voedsel innamen binnen twee uur. Bij nuchtere patiënten was de orale biobeschikbaarheid van tenofovir in tenfovirdisoproxil ongeveer 25%. Toediening van tenfovirdisoproxil met een vetrijke maaltijd verhoogde de orale biobeschikbaarheid, met een verhoging van de tenofovir AUC van ongeveer 40% en van de C_{max} met ongeveer 14%. Na de eerste dosis tenfovirdisoproxil bij patiënten die een maaltijd hadden gebruikt, liepen de mediane C_{max} -waarden in serum uiteen van 213 tot 375 ng/ml. Toediening van tenfovirdisoproxil met een lichte maaltijd had echter geen significant effect op de farmacokinetiek van tenofovir.

Distributie

Na intraveneuze toediening werd het steady-state volume van verdeling van tenofovir geschat op ca. 800 ml/kg. Na orale toediening van tenfovirdisoproxil wordt tenofovir verdeeld over de meeste weefsels, waarbij de hoogste concentraties zich voordoen in de nier, lever en de intestinale inhoud (preklinisch onderzoek). De *in vitro* proteïnebinding van tenofovir aan plasma- of serumproteïne was minder dan respectievelijk 0,7 en 7,2%, bij een tenofovirconcentratie van 0,01 tot 25 µg/ml.

Biotransformatie

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat tenfovirdisoproxil noch tenofovir substraten zijn voor de CYP450-enzymen. Bovendien, bij concentraties die aanzienlijk hoger waren (ca. 300 keer) dan die die *in vivo* zijn waargenomen, remde tenofovir geen *in vitro* geneesmiddelmetabolisme dat werd gemedieerd door een van de belangrijkste humane CYP450-isoformen die zijn betrokken bij geneesmiddelbiotransformatie (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 of CYP1A1/2). Tenofovirdisoproxil in een concentratie van 100 µmol/l had op geen van de CYP450-isoformen effect, behalve CYP1A1/2, waar een kleine (6%) maar statistisch significante verlaging in metabolisme van CYP1A1/2 substraat werd opgemerkt. Op basis van deze gegevens is het niet waarschijnlijk dat klinisch significante interacties zullen optreden waarbij tenfovirdisoproxil en geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP450 zijn betrokken.

Eliminatie

Tenofovir wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, zowel door filtratie als door actief tubulair transport, waarbij ca. 70-80% van de dosis onveranderd uitgescheiden wordt in urine na intraveneuze toediening. De totale klaring is geschat op ca. 230 ml/h/kg (ca. 300 ml/min). De nierklaring is geschat op ca. 160 ml/h/kg (ca. 210 ml/min); dit is boven de glomerulusfiltratiesnelheid. Dit wijst erop, dat actieve tubulaire secretie een belangrijk deel vormt van de eliminatie van tenofovir. Na orale toediening is de terminale halfwaardetijd van tenofovir ca. 12 tot 18 uur.

In onderzoeken is vastgesteld dat de route van actieve tubulaire secretie van tenofovir via influx in proximale tubulaire cellen door de *human organic anion transporters* (hOAT) 1 en 3 en efflux in de urine door het *multidrug resistant protein 4* (MRP 4) loopt.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van tenofovir is onafhankelijk van de dosis tenofovirdisoproxil in het dosisbereik van 75 tot 600 mg, en werd niet beïnvloed door herhaalde dosering op ongeacht welk dosisniveau.

Geslacht

Beperkte gegevens over de farmacokinetiek van tenofovir bij vrouwen wijzen niet op een groot geslachtseffect.

Etniciteit

De farmacokinetiek is niet specifiek onderzocht bij verschillende etnische groepen.

Pediatrische patiënten

De steady-state farmacokinetiek van tenofovir werd beoordeeld bij 8 met HIV-1 geïnfecteerde, adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) met een lichaamsgewicht van ≥ 35 kg en bij 23 met HIV-1 geïnfecteerde kinderen in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar (zie tabel 10 hieronder). De blootstelling aan tenofovir die werd bereikt bij deze pediatrische patiënten die dagelijkse orale doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen of 6,5 mg/kg lichaamsgewicht tenofovirdisoproxil tot een maximumdosis van 245 mg, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij volwassenen die eenmaal daagse doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

Tabel 10: Gemiddelde ($\pm$ SD) farmacokinetische parameters van tenofovir volgens leeftijdsgroep voor pediatrische patiënten

Dosis en preparaat	245 mg filmomhulde tablet 12 tot < 18 jaar (n = 8)	6,5 mg/kg granules 2 tot < 12 jaar (n = 23)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$0,38 \pm 0,13$	$0,24 \pm 0,13$
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$3,39 \pm 1,22$	$2,59 \pm 1,06$

Chronische hepatitis B: de steady-state blootstelling aan tenofovir bij met HBV geïnfecteerde adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) die een dagelijkse orale dosis tenofovirdisoproxil 245 mg kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij volwassenen die eenmaal daagse doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

De blootstelling aan tenofovir bij met HBV geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar die een dagelijkse orale dosis tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg lichaamsgewicht (tablet of granules) tot een maximumdosis van 245 mg kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar die een eenmaal daagse dosis tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg tot een maximumdosis van tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Nierfunctiestoornis

Farmacokinetische parameters van tenofovir werden vastgesteld na toediening van één enkele dosis tenofovirdisoproxil 245 mg aan 40 volwassen patiënten die niet met HIV en niet met HBV

geïnficeerd waren, met verschillende maten van nierfunctiestoornis die gedefinieerd werden volgens de uitgangswaarde van de creatinineklaring (CrCl) (normale nierfunctie indien CrCl > 80 ml/min; lichte nierfunctiestoornis met CrCl = 50-79 ml/min; matig-ernstige nierfunctiestoornis met CrCl = 30-49 ml/min en ernstige nierfunctiestoornis met CrCl = 10-29 ml/min). Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie nam de gemiddelde (%CV) tenofovir-blootstelling toe van 2.185 (12%) ng·h/ml bij personen met CrCl > 80 ml/min tot 3.064 (30%) ng·h/ml resp. 6.009 (42%) ng·h/ml resp. 15.985 (45%) ng·h/ml bij patiënten met een lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis.

De farmacokinetische gegevens van tenofovir bij volwassen non-hemodialysepatiënten met een creatinineklaring < 10 ml/min en bij patiënten met ESRD die behandeld worden met peritoneale of andere vormen van dialyse, zijn niet onderzocht.

De farmacokinetiek van tenofovir bij pediatrie patiënten met een nierfunctiestoornis is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor dosisaanbevelingen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverfunctiestoornis

Aan niet met HIV en niet met HBV geïnficeerde volwassen patiënten met een verschillende mate van leverfunctiestoornis gedefinieerd volgens de Child-Pugh-Turcotte (CPT)-classificatie werd één enkele dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil toegediend. De farmacokinetiek van tenofovir veranderde bij personen met een leverfunctiestoornis niet substantieel, wat erop duidt dat er bij deze personen geen dosisaanpassing noodzakelijk is. De gemiddelde (%CV) tenofovir C_{max} - en $AUC_{0-\infty}$ -waarden waren bij personen met een normale leverfunctie respectievelijk 223 (34,8%) ng/ml en 2.050 (50,8%) ng·h/ml in vergelijking met 289 (46,0%) ng/ml en 2.310 (43,5%) ng·h/ml bij personen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis en 305 (24,8%) ng/ml en 2.740 (44,0%) ng·h/ml bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis.

Intracellulaire farmacokinetiek

In non-proliferatieve menselijke perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's) werd een halfwaardetijd van tenofovirdifosfaat aangetoond van ca. 50 uur, terwijl in met fytohemagglutinine gestimuleerde PBMC's een halfwaardetijd aangetoond werd van ca. 10 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie duidt niet op een speciaal risico voor mensen. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met ratten, honden en apen, met blootstellingsniveaus die hoger dan of even hoog als klinische blootstellingsniveaus waren, zijn onder meer nier- en bottoxiciteit en een afname van de serumfosfaatconcentratie gevonden, hetgeen relevant zou kunnen zijn voor klinische doeleinden. Bottoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een verlaagde botmineraaldichtheid (BMD) (ratten en honden). Bottoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen ≥ 5 maal de blootstelling bij pediatrie patiënten; bottoxiciteit trad bij juveniele, geïnficeerde apen op bij zeer hoge blootstellingen na subcutane toediening (≥ 40 maal de blootstelling bij patiënten). De bevindingen in onderzoeken bij ratten en apen gaven aan dat er een substantie-afhankelijke vermindering van intestinale absorptie van fosfaat met mogelijk secundaire verlaging van de BMD was.

Genotoxiciteitsonderzoek toonde positieve resultaten in de *in vitro* muislymfoomtest, twijfelachtige resultaten bij een van de stammen die gebruikt werden in de Ames-test, en zwak positieve resultaten in een UDS-test bij primaire hepatocyten van de rat. De resultaten waren echter negatief in een *in vivo* muisbeenmerg-micronucleus-test.

Onderzoek naar orale carcinogeniteit bij ratten en muizen duidde alleen op een lage incidentie van duodenumtumoren bij een extreem hoge dosis bij muizen. Het is onwaarschijnlijk dat deze tumoren relevant zijn voor mensen.

Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, zwangerschaps- of foetale parameters. Tenofovirdisoproxil verminderde echter de

viability index en het gewicht van de jongen in peri-/postnatale toxiciteitsonderzoeken bij toxische doses voor het moederdier.

Environmental Risk Assessment (ERA)

De werkzame stof tenofoviridisoproxil en zijn belangrijkste metabolieten zijn persistent in het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose-natrium
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat (E572)
Microkristallijne cellulose (E460)
Zetmeel (pregegelatiniseerd)

Filmomhulling

Glyceroltriacetaat (E1518)
Hypromellose (E464)
Lactosemonohydraat
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen, met 30 filmomhulde tabletten en een silicagel droogmiddel.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 filmomhulde tabletten en dozen met 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/200/004

EU/1/01/200/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 februari 2002

Datum van laatste verlenging: 14 december 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viread 163 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 163 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 104 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Witte, ronde, filmomhulde tabletten met een diameter van 10,7 mm, met aan de ene kant gegraveerd “GSP” en aan de andere kant “200”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

HIV-1-infectie

Viread 163 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten, met NRTI-resistentie of toxiciteiten die het gebruik van eerstelijns geneesmiddelen uitsluiten, in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar die 22 kg tot minder dan 28 kg wegen.

De keuze voor het gebruik van Viread voor de behandeling van patiënten met HIV-1-infectie die reeds eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld, dient te zijn gebaseerd op individuele tests op virale resistentie en/of de behandelingsanamnese van de patiënt.

Hepatitis B-infectie

Viread 163 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar die 22 kg tot minder dan 28 kg wegen, met:

- gecompenseerde leverziekte en aangetoonde immuun-actieve ziekte, d.w.z. actieve virale replicatie en aanhoudend verhoogde serum-ALAT-spiegels, of histologisch aangetoonde matige tot ernstige ontsteking en/of fibrose. Met betrekking tot de beslissing om de behandeling te starten bij pediatrische patiënten, zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties en/of de behandeling van chronische hepatitis B.

Dosering

HIV-1 en chronische hepatitis B

De aanbevolen dosis voor de behandeling van HIV-1-infectie en chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar die 22 kg tot < 28 kg wegen en die filmomhulde tabletten kunnen doorslikken, is één 163 mg tablet eenmaal daags oraal in te nemen met voedsel.

Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor Viread 123 mg en 204 mg filmomhulde tabletten voor de behandeling van HIV-1-infectie en chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar die respectievelijk 17 kg tot < 22 kg en 28 kg tot < 35 kg wegen.

Viread is ook verkrijgbaar als 33 mg/g granules voor de behandeling van HIV-1-infectie en chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar die < 17 kg wegen of die geen filmomhulde tabletten kunnen doorslikken. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor Viread 33 mg/g granules.

De beslissing om pediatrische patiënten te behandelen, dient te worden gebaseerd op een zorgvuldige afweging van de behoeften van de individuele patiënt en met verwijzing naar de huidige pediatrische behandelrichtlijnen, waaronder de waarde van de histologische informatie bij aanvang. De voordelen van virologische suppressie op lange termijn met voortgezette behandeling moeten worden afgewogen tegen het risico van langdurige behandeling, inclusief het ontstaan van een resistent hepatitis B-virus en de onzekerheden wat betreft de effecten op lange termijn van bot- en niertoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Serum-ALAT dient gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de behandeling van pediatrische patiënten met gecompenseerde leverziekte aanhoudend verhoogd te zijn als gevolg van HBeAg-positieve chronische hepatitis B, en gedurende ten minste 12 maanden bij patiënten met HBeAg-negatieve ziekte.

Duur van de behandeling bij pediatrische patiënten met chronische hepatitis B

De optimale duur van de behandeling is niet bekend. Stoppen met de behandeling kan als volgt worden overwogen:

- Bij HBeAg-positieve patiënten zonder cirrose dient de behandeling te worden toegediend gedurende ten minste 12 maanden nadat HBe-seroconversie (verlies van HBeAg en HBV DNA met detectie van anti-HBe in twee opeenvolgende serummonsters met een tussenperiode van ten minste 3-6 maanden) is bevestigd, of tot HBs-seroconversie, of tot verlies van de werkzaamheid (zie rubriek 4.4). Serum-ALAT- en HBV DNA-spiegels moeten na het stoppen van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om een eventuele late virologische terugval te kunnen waarnemen.
- Bij HBeAg-negatieve patiënten zonder cirrose dient de behandeling ten minste tot HBs-seroconversie of tot er tekenen zijn van verlies van de werkzaamheid te worden toegediend. Stoppen met de behandeling kan ook worden overwogen nadat stabiele virologische suppressie is bereikt (d.w.z. gedurende ten minste 3 jaar), mits serum-ALAT- en HBV DNA-spiegels na het stoppen van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om een eventuele late virologische terugval te kunnen waarnemen. Bij langdurige behandeling gedurende meer dan 2 jaar wordt regelmatige herbeoordeling aanbevolen om te bevestigen dat het voortzetten van de gekozen behandeling passend blijft voor de patiënt.

Overgeslagen dosis

Wanneer een patiënt een dosis Viread heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Viread zo snel mogelijk met voedsel innemen en doorgaan met zijn/haar normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Viread heeft overgeslagen en dit later dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt en het bijna tijd is voor zijn/haar volgende dosis, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer de patiënt binnen 1 uur na het innemen van Viread overgeeft, moet hij/zij een nieuwe tablet innemen. Wanneer de patiënt na meer dan 1 uur na het innemen van Viread overgeeft, hoeft hij/zij geen nieuwe dosis in te nemen.

Speciale patiëntgroepen

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Als de behandeling met Viread 163 mg filmomhulde tabletten wordt gestopt bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en het hepatitis B-virus (HBV), dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van exacerbatie van hepatitis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van tenofovirdisoproxil bij met HIV-1 geïnfecteerde kinderen of kinderen met chronische hepatitis B jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Viread 163 mg filmomhulde tabletten dienen eenmaal daags, oraal, met voedsel te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Aan alle patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, moet voor het begin van de behandeling met tenofovirdisoproxil worden aangeboden om te testen op HIV-antistoffen (zie hieronder *Gelijktijdige infectie met HIV-1 en hepatitis B*).

Hepatitis B

Patiënten moeten erop gewezen worden dat niet is bewezen dat tenofovirdisoproxil het risico van overdracht van HBV op anderen via seksueel contact of contaminatie met bloed kan voorkomen. Men dient adequate voorzorgsmaatregelen te blijven treffen.

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

- Viread dient niet gelijktijdig te worden toegediend met andere geneesmiddelen die tenofovirdisoproxil of tenofoviralafenamide bevatten.
- Viread dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend.
- Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Tripeltherapie met nucleosiden/nucleotiden

Er is bij HIV-patiënten melding gemaakt van een hoog percentage virologisch falen en de ontwikkeling van resistentie, beide in een vroeg stadium, wanneer tenofovirdisoproxil gecombineerd werd met lamivudine en abacavir of met lamivudine en didanosine in een eenmaal daagse dosering.

Effecten op de nieren en op het bot bij volwassen patiënten

Effecten op de nieren

Tenofovir wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi) zijn gemeld bij gebruik van tenofovirdisoproxil in de klinische praktijk (zie rubriek 4.8).

Nierfunctiestoornis

De veiligheid voor de nieren is met tenofovir alleen in zeer beperkte mate onderzocht bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 80 ml/min).

Effecten op het bot

Botafwijkingen, zoals osteomalacie dat zich kan manifesteren als aanhoudende of erger wordende botpijn en dat in zeldzame gevallen kan bijdragen aan het ontstaan van fractures, zijn mogelijk gerelateerd aan door tenofovirdisoproxil geïnduceerde proximale renale tubulopathie (zie rubriek 4.8).

Afnames van de botmineraaldichtheid (BMD) zijn waargenomen met tenofovirdisoproxil in gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken met een duur tot 144 weken bij met HIV of HBV geïnfecteerde patiënten (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Deze afnames van de BMD verbeterden over het algemeen na stopzetting van de behandeling.

In andere onderzoeken (prospectieve en cross-sectionele) werden de meest uitgesproken afnames in BMD waargenomen bij patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil als onderdeel van een behandeling op basis van een versterkte proteaseremmer.

Met het oog op de botafwijkingen die in verband worden gebracht met tenofovirdisoproxil en de beperktheid van langetermijngegevens over de invloed van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid en het risico op fractures, dienen in zijn algemeenheid alternatieve behandelingsschema's overwogen te worden voor patiënten met osteoporose of met een voorgeschiedenis van botfracturen.

Als botafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient passend medisch advies ingewonnen te worden.

Effecten op de nieren en op het bot bij pediatrische patiënten

Er bestaat onzekerheid over de effecten op lange termijn van bot- en niertoxiciteit. Bovendien kan de reversibiliteit van niertoxiciteit niet volledig worden vastgesteld. Daarom wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen om per geval de voordelen en risico's van de behandeling adequaat tegen elkaar af te wegen, om de aangewezen controle tijdens de behandeling te bepalen (met inbegrip van stopzetting van de behandeling) en om de noodzaak van suppletie te overwegen.

Effecten op de nieren

Bijwerkingen aan de nieren die overeenkwamen met proximale niertubulopathie zijn gemeld bij met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar in klinisch onderzoek GS-US-104-0352 (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Controle van de nieren

Het wordt aanbevolen om bij alle patiënten de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) te beoordelen voordat wordt begonnen met de behandeling met tenofovirdisoproxil en die ook te controleren na twee tot vier weken behandeling, na drie maanden behandeling en daarna elke drie tot zes maanden bij patiënten zonder renale risicofactoren. Bij patiënten met risico op een nierfunctiestoornis moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.

Behandeling van de nieren

Indien bij pediatrische patiënten die tenofovirdisoproxil krijgen, bevestigd is dat het serumfosfaatgehalte < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie). Als nierafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient bij een nefroloog medisch advies ingewonnen te worden om een onderbreking van de behandeling met tenofovirdisoproxil te overwegen. Het onderbreken van de behandeling met tenofovirdisoproxil dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld.

Gelijktijdige toediening en risico op niertoxiciteit

Gebruik van tenofovirdisoproxil moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel (bijv. aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2). Indien gelijktijdig gebruik van tenofovirdisoproxil en nefrotoxische middelen onvermijdelijk is, dient de nierfunctie wekelijks te worden gecontroleerd.

Gevalen van acuut nierfalen zijn gemeld na het starten van hooggedoseerde of gecombineerde niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij patiënten die werden behandeld met tenofovirdisoproxil en die risicofactoren vertoonden voor renale disfunctie. Indien tenofovirdisoproxil gelijktijdig met een NSAID wordt toegediend, dient de nierfunctie adequaat gecontroleerd te worden.

Een hoger risico op een nierfunctiestoornis is gemeld bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen in combinatie met een met ritonavir of cobicistat versterkte proteaseremmer. Bij deze patiënten is zorgvuldige bewaking van de nierfunctie noodzakelijk (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met renale risicofactoren moet de gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil met een versterkte proteaseremmer zorgvuldig worden beoordeeld.

Tenofovirdisoproxil is niet klinisch onderzocht bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die worden uitgescheiden via dezelfde renale route, waaronder de transporteiwitten *human organic anion transporter* (hOAT) 1 en 3 of MRP 4 (bijv. cidofovir, een bekend nefrotoxisch geneesmiddel). Deze renale transporteiwitten kunnen voor de tubulaire secretie en ten dele voor de renale eliminatie van tenofovir en cidofovir verantwoordelijk zijn. Dientengevolge zou de farmacokinetiek van deze geneesmiddelen, die via dezelfde renale route worden uitgescheiden, waaronder de transporteiwitten hOAT 1 en 3 of MRP 4, veranderd kunnen zijn, als ze gelijktijdig toegediend worden. Tenzij hiervoor een duidelijke noodzaak bestaat, wordt gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen die via dezelfde renale route worden uitgescheiden niet aanbevolen, indien dit echter onvermijdbaar is, dient de renale functie wekelijks gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.5).

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatrie patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Een behandeling met tenofovirdisoproxil mag niet worden begonnen bij pediatrie patiënten met een nierfunctiestoornis en dient te worden gestopt bij pediatrie patiënten die een nierfunctiestoornis ontwikkelen tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil.

Effecten op het bot

Viread kan een afname van de BMD veroorzaken. De effecten van tenofovirdisoproxil-geassocieerde veranderingen van de BMD op de gezondheid van botten op lange termijn en het risico op fracturen in de toekomst zijn onzeker (zie rubriek 5.1).

Als botafwijkingen vastgesteld of vermoed worden bij pediatrie patiënten, dient bij een endocrinoloog en/of nefroloog medisch advies ingewonnen te worden.

Leverziekte

Tenofovir en tenofovirdisoproxil worden niet door leverenzymen gemetaboliseerd. Een farmacokinetisch onderzoek is uitgevoerd bij niet met HIV geïnfecteerde volwassen patiënten met een verschillende mate van leverfunctiestoornis. Bij deze patiënten werd geen significante farmacokinetische verandering waargenomen (zie rubriek 5.2).

Exacerbaties van hepatitis

Opvlammingen tijdens de behandeling: spontane exacerbaties komen relatief vaak voor bij chronische hepatitis B en worden gekenmerkt door kortstondige verhogingen van serum-ALAT. Na het starten van een antivirale behandeling kan serum-ALAT bij sommige patiënten toenemen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met gecompenseerde leverziekte gaan deze verhogingen van serum-ALAT over het algemeen niet gepaard met een verhoging van serumbilirubineconcentraties of leverdecompensatie.

Patiënten met cirrose kunnen na exacerbatie van hepatitis een verhoogd risico hebben op leverdecompensatie en dienen daarom tijdens de behandeling nauwlettend gecontroleerd te worden.

Opvlammingen na het stoppen van de behandeling: acute exacerbatie van hepatitis is ook gemeld bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling tegen hepatitis B. Exacerbaties na behandeling worden doorgaans geassocieerd met stijgende HBV DNA-spiegels en de meeste lijken zelfbeperkend te zijn. Er zijn echter ernstige exacerbaties gemeld, waaronder met fatale afloop. De leverfunctie dient met regelmatige tussenpozen te worden gecontroleerd door middel van klinisch vervolgonderzoek en laboratoriumonderzoek gedurende ten minste 6 maanden na het stoppen met de behandeling van hepatitis B. Indien geschikt, kan hervatting van de behandeling van hepatitis B gerechtvaardigd zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling niet aanbevolen, omdat exacerbatie van hepatitis na het einde van de behandeling kan leiden tot leverdecompensatie.

Opvlammingen van de lever zijn bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte bijzonder ernstig en soms fataal.

Gelijktijdige infectie met hepatitis C of D: er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van tenofovir bij patiënten met gelijktijdige infectie met hepatitis C- of D-virus.

Gelijktijdige infectie met HIV-1 en hepatitis B: vanwege het risico op het ontwikkelen van HIV-resistentie dient tenofovirdisoproxil alleen te worden gebruikt als onderdeel van een geschikte antiretrovirale combinatietherapie bij patiënten met gelijktijdige HIV- en HBV-infectie. Bij patiënten met reeds aanwezige leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, doen leverfunctieafwijkingen zich tijdens de antiretrovirale combinatietherapie (CART, *combination antiretroviral therapy*) in een hogere frequentie voor en deze patiënten moeten dan ook volgens de standaardmethoden worden gecontroleerd. Als er bij dergelijke patiënten aanwijzingen zijn van een verslechtering van de leverziekte, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen. Er moet echter worden opgemerkt dat tijdens de behandeling met tenofovir toename van ALAT onderdeel kan zijn van de klaring van HBV; zie hierboven *Exacerbaties van hepatitis*.

Gebruik met bepaalde antivirale middelen tegen hepatitis C-virus

Er is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van tenofovirdisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de plasmaconcentraties van tenofovir verhoogt, met name bij gelijktijdige HIV-behandeling met tenofovirdisoproxil en een farmacokinetische ‘booster’ (ritonavir of cobicistat). De veiligheid van tenofovirdisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische ‘booster’ is niet vastgesteld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke risico’s en voordelen in samenhang met gelijktijdige toediening van ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir met tenofovirdisoproxil in combinatie met een gebooste HIV-proteaseremmer (bijv. atazanavir of darunavir), met name bij patiënten met een verhoogd risico van een nierfunctiestoornis. Patiënten die ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gelijktijdig met tenofovirdisoproxil en een gebooste HIV-proteaseremmer gebruiken, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling in utero

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij HIV-negatieve

zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van HIV.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Hulpstoffen

Viread 163 mg filmomhulde tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Op basis van de resultaten van *in vitro* experimenten en de bekende eliminatieweg van tenofovir is het potentieel voor CYP450-gemedieerde interacties van tenofovir met andere geneesmiddelen laag.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Viread dient niet gelijktijdig te worden toegediend met andere geneesmiddelen die tenofovirdisoproxil of tenofoviralafenamide bevatten.

Viread dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend.

Didanosine

Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en tabel 1).

Via de nieren uitgescheiden geneesmiddelen

Aangezien tenofovir voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, kan gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of concurreren voor actieve tubulaire secretie via transporteiwitten hOAT 1, hOAT 3 of MRP 4 (bijv. cidofovir) leiden tot een verhoging van de tenofovirconcentraties in serum en/of van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Gebruik van tenofovirdisoproxil moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Enkele voorbeelden zijn aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2, maar dit is geen volledige opsomming (zie rubriek 4.4).

Aangezien tacrolimus de nierfunctie kan aantasten, wordt nauwlettende observatie aanbevolen wanneer dit middel gelijktijdig met tenofovirdisoproxil wordt toegediend.

Andere interacties

Interacties tussen tenofovirdisoproxil enerzijds en andere geneesmiddelen anderzijds worden hieronder weergegeven in tabel 1 (een stijging wordt aangegeven als “↑”, een daling als “↓”, geen verandering als “↔”, tweemaal daags als “b.i.d.” en eenmaal daags als “q.d.”).

Tabel 1: Interacties tussen tenofovirdisoproxil en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
ANTI-INFECTIVA		
Antiretrovirale middelen		
Proteaseremmers		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Geen significant effect op de farmacokinetische parameters van lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Geen significant effect op de farmacokinetische parameters van darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
NRTI's		
Didanosine	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine.	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Verhoogde systemische blootstelling aan didanosine kan didanosinegerelateerde bijwerkingen mogelijk doen toenemen. Zelden zijn pancreatitis en lactatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine met een dosis van 400 mg per dag is gepaard gegaan met een significante afname van het aantal CD4-cellen, mogelijk veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. actief) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofovirdisoproxil toegediend, is gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van HIV-1-infectie.
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovirdisoproxil dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Antivirale middelen tegen hepatitis-C-virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en atazanavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en darunavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische ‘booster’ (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen versterken gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen versterken gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en atazanavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38% GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovir-disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41% GS-331007²: 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}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovir-disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en lopinavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir en efavirenz leidt naar verwachting tot daling van de plasmaconcentraties van velpatasvir. Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir met efavirenz bevattende regimes wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: n.v.t. GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: n.v.t. Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

¹ Gegevens verkregen op basis van gelijktijdige toediening met ledipasvir/sofosbuvir. Toediening in fasen (tussenperiodes van 12 uur) leverde vergelijkbare uitkomsten op.

² De meest voorkomende circulerende metabooliet van sofosbuvir.

³ Onderzoek uitgevoerd met extra voxilaprevir 100 mg om blootstellingen aan voxilaprevir te bereiken die worden verwacht bij HCV-geïnfecteerde patiënten.

Onderzoek uitgevoerd met andere geneesmiddelen

Er waren geen klinisch significante farmacokinetische interacties wanneer tenofovirdisoproxil gelijktijdig werd toegediend met emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (versterkt met ritonavir), methadon, ribavirine, rifampicine, tacrolimus of het hormonale anticonceptivum norgestimaat/ethinyloestradiol.

Tenofovirdisoproxil moet samen met voedsel worden ingenomen, omdat daardoor de biobeschikbaarheid van tenofovir wordt verhoogd (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat tenofovirdisoproxil niet tot afwijkingen leidt of foetaal/neonataal toxisch is. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van tenofovirdisoproxil tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

In de literatuur werd aangetoond dat blootstelling aan tenofovirdisoproxil in het derde trimester van de zwangerschap, het risico op de overdracht van HBV van moeder op zuigeling doet afnemen als tenofovirdisoproxil wordt toegediend aan moeders, naast hepatitis B-immunoglobuline en hepatitis B-vaccins aan zuigelingen.

In drie gecontroleerde klinische onderzoeken werd aan 327 zwangere vrouwen met een chronische HBV-infectie eenmaal daags tenofovirdisoproxil (245 mg) toegediend vanaf 28 tot 32 weken zwangerschap tot 1-2 maanden postpartum. Vrouwen en hun zuigelingen werden gedurende maximaal 12 maanden na de bevalling opgevolgd. Er werden geen veiligheidssignalen waargenomen naar aanleiding van deze gegevens.

Borstvoeding

In het algemeen kan een moeder met hepatitis B borstvoeding geven, als de pasgeborene adequaat wordt behandeld voor de preventie van hepatitis B bij de geboorte.

Tenofovir wordt in de moedermelk in erg lage concentraties uitgescheiden en blootstelling van baby's via moedermelk wordt als verwaarloosbaar beschouwd. Hoewel de langetermijngegevens beperkt zijn, zijn er geen bijwerkingen gemeld bij baby's die borstvoeding kregen. Met HBV geïnfecteerde moeders die tenofovirdisoproxil gebruiken, mogen borstvoeding geven.

Om overdracht van HIV naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat moeders met HIV hun baby geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn beperkte klinische gegevens wat betreft het effect van tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter ingelicht te worden over het feit, dat er melding is gemaakt van duizeligheid tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

HIV-1 en hepatitis B: bij patiënten die tenofovirdisoproxil ontvangen, zijn in zeldzame gevallen nierfunctiestoornis, nierfalen en soms voorkomende gevallen van proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), soms leidend tot botafwijkingen (die zelden bijdragen aan het ontstaan van fractures), gemeld. Controle van de nierfunctie wordt aanbevolen voor patiënten die Viread krijgen (zie rubriek 4.4).

HIV-1: er wordt verwacht dat ongeveer één derde van de patiënten bijwerkingen zal ervaren na behandeling met tenofovirdisoproxil in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Gewoonlijk betreft het hierbij lichte tot matig-ernstige gastro-intestinale bijwerkingen. Ongeveer 1% van de volwassen patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil is met de behandeling gestopt in verband met de gastro-intestinale problemen.

Hepatitis B: er wordt verwacht dat ongeveer één vierde van de patiënten bijwerkingen zal ervaren na behandeling met tenofovirdisoproxil, waarvan de meeste bijwerkingen licht zijn. In klinisch onderzoek onder patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, was de meest voorkomende bijwerking van tenofovirdisoproxil misselijkheid (5,4%).

Acute exacerbatie van hepatitis is gemeld bij patiënten die worden behandeld evenals bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling tegen hepatitis B (zie rubriek 4.4).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Klinisch onderzoek naar HIV-1: De beoordeling van bijwerkingen van tenofovirdisoproxil is gebaseerd op veiligheidsgegevens van klinisch onderzoek en postmarketingervaring. Alle bijwerkingen worden in tabel 2 weergegeven.

De beoordeling van bijwerkingen uit gegevens van klinisch onderzoek naar HIV-1 is gebaseerd op ervaring in twee onderzoeken onder 653 eerder behandelde volwassen patiënten die gedurende 24 weken behandeld werden met tenofovirdisoproxil (n = 443) of placebo (n = 210), in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen en ook in een dubbelblind vergelijkend gecontroleerd onderzoek waarin 600 nog niet eerder behandelde volwassen patiënten gedurende 144 weken

behandeld werden met 245 mg tenofoviridisoproxil (n = 299) of stavudine (n = 301) in combinatie met lamivudine en efavirenz.

Klinisch onderzoek naar hepatitis B: de beoordeling van bijwerkingen uit gegevens van klinisch onderzoek naar HBV is voornamelijk gebaseerd op ervaringen uit twee dubbelblinde vergelijkende gecontroleerde onderzoeken waarin 641 volwassen patiënten met chronische hepatitis B en gecompenseerde leverziekte gedurende 48 weken werden behandeld met dagelijks 245 mg tenofoviridisoproxil (n = 426) of met dagelijks 10 mg adefovirdipivoxil (n = 215). De bijwerkingen die werden waargenomen bij voortgezette behandeling gedurende 384 weken waren consistent met het veiligheidsprofiel van tenofoviridisoproxil. Na een aanvankelijke vermindering met ongeveer -4,9 ml/min (berekend met de Cockcroft-Gault-formule) of -3,9 ml/min/1,73 m² (berekend met de MDRD-formule [*modification of diet in renal disease*]) na de eerste 4 weken behandeling was de gerapporteerde jaarlijkse vermindering van de nierfunctie sinds de uitgangssituatie bij met tenofoviridisoproxil behandelde patiënten -1,41 ml/min per jaar (berekend met de Cockcroft-Gault-formule) en -0,74 ml/min/1,73 m² per jaar (berekend met de MDRD-formule).

Patiënten met gedecompenseerde leverziekte: in een dubbelblind actief gecontroleerd onderzoek (GS-US-174-0108) waarbij volwassen patiënten gedurende 48 weken werden behandeld met tenofoviridisoproxil (n = 45) of emtricitabine plus tenofoviridisoproxil (n = 45) of entecavir (n = 22) werd het veiligheidsprofiel van tenofoviridisoproxil bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte beoordeeld.

In de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil stopte 7% van de patiënten met de behandeling als gevolg van een bijwerking; tot en met week 48 trad bij 9% van de patiënten een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl of een bevestigd serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl op; er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen tussen de gecombineerde behandelingsgroepen met tenofovir en de behandelingsgroep met entecavir. Na 168 weken kreeg 16% (7/45) van de tenofoviridisoproxilgroep, 4% (2/45) van de groep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil en 14% (3/22) van de entecavirgroep te maken met falen van verdraagbaarheid. Dertien procent (6/45) van de tenofoviridisoproxilgroep, 13% (6/45) van de groep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil en 9% (2/22) van de entecavirgroep had een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl of een bevestigd serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl.

In week 168 bedroeg het overlijdenspercentage in deze groep met gedecompenseerde leverziekte 13% (6/45) in de tenofoviridisoproxilgroep, 11% (5/45) in de groep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil en 14% (3/22) in de entecavirgroep. Het percentage dat hepatocellulair carcinoom kreeg, bedroeg 18% (8/45) in de tenofoviridisoproxilgroep, 7% (3/45) in de groep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil en 9% (2/22) in de entecavirgroep.

Bij personen met een hoge CPT-score in de uitgangssituatie was het risico op het ontwikkelen van ernstige bijwerkingen verhoogd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met lamivudineresistente chronische hepatitis B: er werden geen nieuwe bijwerkingen van tenofoviridisoproxil geïdentificeerd in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (GS-US-174-0121) waarin 280 lamivudineresistente patiënten gedurende 240 weken een behandeling kregen met tenofoviridisoproxil (n = 141) of emtricitabine/tenofoviridisoproxil (n = 139).

De bijwerkingen die vermoedelijk (of ten minste mogelijk) verband houden met de behandeling worden hierna genoemd per lichaamssysteem, orgaanklasse, en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) of zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabel 2: Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen die in verband gebracht worden met tenofovirdisoproxil op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik

Frequentie	Tenofovirdisoproxil
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	hypofosfatemie ¹
Soms:	hypokaliëmie ¹
Zelden:	lactaatacidose
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	duizeligheid
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	diarree, braken, misselijkheid
Vaak:	flatulentie
Soms:	pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	
Vaak:	verhoogde transaminasen
Zelden:	hepatische steatose, hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	uitslag
Zelden:	angio-oedeem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>	
Vaak:	botmineraaldichtheid verlaagd ³
Soms:	rabdomyolyse ¹ , spierzwakte ¹
Zelden:	osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen) ^{1, 2} , myopathie ¹
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>	
Soms:	verhoogd creatinine, proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi)
Zelden:	acuut nierfalen, nierfalen, acute tubulaire necrose, nefritis (waaronder acute interstitiële nefritis) ² , nefrogene diabetes insipidus
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	asthenie

¹ Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt vanuit gegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofovirdisoproxil.

² Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd, maar niet waargenomen in gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek of het uitgebreide toegangsprogramma van tenofovirdisoproxil. De frequentie categorie werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan tenofovirdisoproxil in gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek en het uitgebreide toegangsprogramma (n = 7.319).

³ De frequentie van deze bijwerking werd geschat op basis van veiligheidsgegevens verkregen uit verschillende klinische onderzoeken met TDF bij met HBV geïnfecteerde patiënten. Zie ook rubrieken 4.4 en 5.1.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

HIV-1 en hepatitis B:

Nierfunctiestoornis

Aangezien Viread nierschade kan veroorzaken, wordt controle van de nierfunctie aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*). Over het algemeen verdween proximale niertubulopathie vanzelf of verbeterde na stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil. Bij sommige patiënten verdwenen de afnamen in creatinineklaring echter niet volledig, hoewel de behandeling met tenofovirdisoproxil werd gestopt. Patiënten met risico op een nierfunctiestoornis (zoals patiënten met renale risicofactoren in de Ausgangssituatie, voortgeschreden HIV-infectie, of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen krijgen) lopen ondanks stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Lactaatacidose

Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld met tenofovirdisoproxil in monotherapie of in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Patiënten met predisponerende factoren, zoals patiënten met gedecompenseerde leverziekte, of patiënten die gelijktijdige medicatie krijgen waarvan bekend is dat het lactaatacidose induceert, lopen een verhoogd risico op ernstige lactaatacidose tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil, met inbegrip van fatale afloop.

HIV-1:

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Hepatitis B:

Exacerbaties van hepatitis tijdens de behandeling

In onderzoek onder patiënten die nog niet eerder met nucleosiden waren behandeld, kwamen tijdens de behandeling verhogingen van ALAT > 10 maal ULN (*upper limit of normal*, bovengrens van het normale bereik) en > 2 maal de uitgangswaarde voor bij 2,6% van de patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil. De verhogingen van ALAT hadden een mediane tijd tot optreden van 8 weken, verdwenen bij voortgezette behandeling en waren in de meeste gevallen geassocieerd met een afname van de virusbelasting met $\geq 2 \log_{10}$ kopieën/ml, die voorafging aan of gelijktijdig optrad met de verhoging van ALAT. Periodieke controle van de leverfunctie tijdens de behandeling wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling

Bij patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, hebben zich klinische en laboratoriumaanwijzingen van exacerbaties van hepatitis voorgedaan na het stoppen met de behandeling van HBV (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

HIV-1

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op twee gerandomiseerde onderzoeken (onderzoek GS-US-104-0321 en GS-US-104-0352) onder 184 met HIV-1 geïnfecteerde, pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 93) of placebo/actief controlemiddel (n = 91) in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrische patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil, kwamen overeen met de bijwerkingen waargenomen in klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil bij volwassenen (zie rubrieken 4.8 *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en 5.1).

Afnamen van de BMD zijn gemeld bij pediatrische patiënten. Bij met HIV-1 geïnfecteerde adolescenten waren de BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen lager dan die waargenomen bij patiënten die placebo kregen. Bij met HIV-1 geïnfecteerde kinderen waren de BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die waren overgestapt op tenofovirdisoproxil lager dan die waargenomen bij patiënten die hun behandeling op basis van stavudine of zidovudine hadden voortgezet (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

In onderzoek GS-US-104-0352 stopten 8 van de 89 pediatrische patiënten (9,0%) die werden blootgesteld aan tenofovirdisoproxil (mediane blootstelling aan tenofovirdisoproxil 331 weken) met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met

tenofovirdisoproxil. Zeven patiënten hadden geschatte waarden voor glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) tussen 70 en 90 ml/min/1,73 m². Daarvan hadden 3 patiënten een klinisch betekenisvolle afname van geschatte GFR die verbeterde na stopzetting van tenofovirdisoproxil.

Chronische hepatitis B

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op een gerandomiseerd onderzoek (onderzoek GS-US-174-0115) onder 106 adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) met chronische hepatitis B die gedurende 72 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) of placebo (n = 54), en op een gerandomiseerd onderzoek (onderzoek GS-US-174-0144) onder 89 patiënten met chronische hepatitis B (in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 60) of placebo (n = 29). De bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrische patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil, kwamen overeen met de bijwerkingen waargenomen in klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil bij volwassenen (zie rubrieken 4.8 *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en 5.1).

Afnames van de BMD zijn gemeld bij met HBV geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar. De BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen, waren lager dan die waargenomen bij patiënten die placebo kregen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Andere speciale patiëntgroep(en)

Patiënten met nierfunctiestoornis

Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatriche patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling

Bij HIV-patiënten met gelijktijdige HBV-infectie hebben klinisch onderzoek en laboratoriumonderzoek aanwijzingen voor hepatitis opgeleverd na stopzetting van de behandeling met tenofovirdisoproxil (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij een overdosis moet de patiënt op tekenen van toxiciteit (zie rubrieken 4.8 en 5.3) gecontroleerd worden, en waar nodig ondersteunende standaardbehandeling toegepast worden.

Behandeling

Tenofovir kan worden verwijderd door middel van hemodialyse; de mediane hemodialyseklaring van tenofovir is 134 ml/min. Het is niet bekend of tenofovir verwijderd kan worden door middel van peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik; nucleoside en nucleotide reverse transcriptase-remmers, ATC-code: J05AF07

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Tenofovirdisoproxilfumaraat is het fumaraatzout van de prodrug tenofovirdisoproxil.

Tenofovirdisoproxil wordt geabsorbeerd en omgezet in de werkzame stof tenofovir, een nucleoside-

monofosfaat (nucleotide) analoog. Daarna wordt tenofovir omgezet in de actieve metaboliet, tenofovirdifosfaat, een essentiële terminator van DNA-ketens, door constitutief tot expressie gebrachte cellulaire enzymen. Tenofovirdifosfaat heeft een intracellulaire halfwaardetijd van 10 uur in geactiveerde en van 50 uur in rustende perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's). Tenofovirdifosfaat remt HIV-1-reverse transcriptase en HBV-polymerase door directe bindingscompetitie met het natuurlijke deoxyribonucleotide-substraat en, na incorporatie in DNA, door het beëindigen van de DNA-keten. Tenofovirdifosfaat is een zwakke remmer van cellulaire polymerasen α , β en γ . In concentraties van maximaal 300 $\mu\text{mol/l}$ heeft tenofovir evenmin effect getoond op de synthese van mitochondriaal DNA of de productie van melkzuur in *in vitro* bepalingen.

Gegevens met betrekking tot HIV

Antivirale werking tegen HIV in vitro: De tenofovirconcentratie die nodig is voor 50% remming (EC_{50}) van de wild-type laboratoriumstam HIV-1_{IIIB} is 1-6 $\mu\text{mol/l}$ in lymfoïde cellijnen en 1,1 $\mu\text{mol/l}$ tegen primaire HIV-1 subtype B-isolaten in PBMC's. Tenofovir is ook werkzaam tegen HIV-1 subtypes A, C, D, E, F, G en O en tegen HIV_{BaL} in primaire monocyt/macrofaagcellen. Tenofovir is *in vitro* actief tegen HIV-2, met een EC_{50} van 4,9 $\mu\text{mol/l}$ in MT-4 cellen.

Resistentie: Stammen van HIV-1 met een verminderde gevoeligheid voor tenofovir en een K65R mutatie in reverse transcriptase werden *in vitro* en bij sommige patiënten (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid) geselecteerd. Tenofovirdisoproxil dient vermeden te worden bij reeds eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten met stammen die de K65R mutatie bevatten (zie rubriek 4.4). Bovendien is een K70E substitutie in HIV-1 reverse transcriptase door tenofovir geselecteerd, die tot een licht verminderde gevoeligheid voor tenofovir leidt.

In klinisch onderzoek onder patiënten die al eerder waren behandeld, werd de anti-HIV-werking van tenofovirdisoproxil 245 mg tegen stammen van HIV-1 met resistentie tegen nucleosideremmers bestudeerd. De resultaten geven aan dat patiënten bij wie het HIV drie of meer thymidine-analoog geassocieerde mutaties (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) tot expressie bracht, waaronder ofwel de M41L of de L210W mutatie in het reverse transcriptase, een verminderde respons vertoonden op de behandeling met tenofovirdisoproxil 245 mg.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van tenofovirdisoproxil bij reeds eerder behandelde en nog niet eerder behandelde volwassenen die geïnfecteerd zijn met HIV-1, zijn aangetoond in onderzoeken met een duur van respectievelijk 48 weken en 144 weken.

In onderzoek GS-99-907 kregen 550 eerder behandelde volwassen patiënten gedurende 24 weken placebo of 245 mg tenofovirdisoproxil. De gemiddelde uitgangswaarde van de CD4-cel-telling was 427 cellen/ mm^3 , de gemiddelde uitgangswaarde van het plasma HIV-1 RNA was 3,4 $\log_{10}$ kopieën/ml (78% van de patiënten had een virusbelasting van < 5.000 kopieën/ml), en de gemiddelde duur van eerdere HIV-behandeling 5,4 jaar. Uit genotype-analyse van HIV-isolaten van 253 patiënten bij aanvang van het onderzoek bleek 94% van de patiënten HIV-1-resistentiemutaties te hebben welke in verband gebracht werden met nucleoside reverse transcriptase-remmers, 58% had mutaties veroorzaakt door proteaseremmers, en 48% mutaties door niet-nucleoside reverse transcriptase-remmers.

In week 24 bedroeg de tijdgewogen gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de $\log_{10}$ plasma HIV-1 RNA-spiegels (DAVG_{24}) respectievelijk -0,03 $\log_{10}$ kopieën/ml en -0,61 $\log_{10}$ kopieën/ml voor de placebogroep en de groep die 245 mg tenofovirdisoproxil kreeg ($p < 0,0001$). Er werd een statistisch significant verschil ten gunste van 245 mg tenofovirdisoproxil gezien in de tijdgewogen gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in week 24 (DAVG_{24}) voor de CD4-telling (+13 cellen/ mm^3 voor 245 mg tenofovirdisoproxil *versus* -11 cellen/ mm^3 voor placebo, $p = 0,0008$). De antivirale respons op tenofovirdisoproxil hield 48 weken aan (DAVG_{48} was -0,57 $\log_{10}$ kopieën/ml, het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 of 50 kopieën/ml was 41% resp. 18%). Bij acht (2%) patiënten die met 245 mg tenofovirdisoproxil werden behandeld, ontstond de K65R mutatie binnen de eerste 48 weken.

De 144 weken durende, dubbelblinde, actief gecontroleerde fase van het onderzoek GS-99-903 bestudeerde de werkzaamheid en veiligheid van tenofoviridisoproxil 245 mg *versus* stavudine, indien gebruikt in combinatie met lamivudine en efavirenz bij met HIV-1 geïnfecteerde volwassen patiënten die nog niet eerder een antiretrovirale behandeling hebben gehad. De gemiddelde uitgangswaarde van de CD4-cel-telling was 279 cellen/mm³, de gemiddelde uitgangswaarde van het plasma HIV-1 RNA was 4,91 log₁₀ kopieën/ml, 19% van de patiënten had een symptomatische HIV-1 infectie en 18% had AIDS. Patiënten werden gestratificeerd op uitgangswaarde van HIV-1 RNA en CD4-telling. 43% van de patiënten had een uitgangswaarde voor virusbelastingen > 100.000 kopieën/ml en 39% had CD4-cel-tellingen < 200 cellen/ml.

Uit een intent-to-treat-analyse (waarin ontbrekende gegevens en wijziging van de antiretrovirale therapie (ART) als falen werden beschouwd) bleek, dat het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 kopieën/ml en 50 kopieën/ml in week 48 van de behandeling 80% resp. 76% was in de groep die tenofoviridisoproxil 245 mg kreeg, vergeleken met 84% en 80% in de groep die stavudine kreeg. In week 144 was het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 kopieën/ml en 50 kopieën/ml 71% resp. 68% in de groep die tenofoviridisoproxil 245 mg kreeg, vergeleken met 64% en 63% in de groep die stavudine kreeg.

De gemiddelde verandering van de uitgangswaarde voor HIV-1 RNA en CD4-telling in week 48 van de behandeling was vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen (-3,09 en -3,09 log₁₀ kopieën/ml; +169 en 167 cellen/mm³ in de groep met tenofoviridisoproxil 245 mg resp. groep met stavudine). In week 144 van de behandeling bleef de gemiddelde verandering van de uitgangswaarde vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen (-3,07 en -3,03 log₁₀ kopieën/ml; +263 en +283 cellen/mm³ in de groep met tenofoviridisoproxil 245 mg resp. groep met stavudine). Een consistente respons op behandeling met tenofoviridisoproxil 245 mg werd waargenomen ongeacht de uitgangswaarde van HIV-1 RNA en CD4-telling.

De K65R mutatie deed zich voor bij een iets hoger percentage patiënten in de groep met tenofoviridisoproxil dan in de actieve controlegroep (2,7% *versus* 0,7%). In alle gevallen ging resistentie tegen efavirenz of lamivudine vooraf aan de ontwikkeling van K65R of trad hiermee gelijktijdig op. Bij acht patiënten in de groep met tenofoviridisoproxil 245 mg waren K65R mutaties van het HI-virus aanwezig, waarvan 7 in de eerste 48 weken van de behandeling ontstonden en de laatste in week 96. Tot aan week 144 werd geen verdere K65R ontwikkeling waargenomen. Eén patiënt in de groep met tenofoviridisoproxil ontwikkelde de K70E substitutie in het virus. Uit zowel de genotype- als fenotype-analyse bleken er geen andere routes te zijn van resistentie tegen tenofovir.

Gegevens met betrekking tot HBV

Antivirale werking tegen HBV in vitro: de antivirale werking van tenofovir tegen HBV *in vitro* werd onderzocht in de cellijn HepG2 2.2.15. De EC₅₀-waarden voor tenofovir lagen tussen de 0,14 en 1,5 µmol/l, met CC₅₀-waarden (50% cytotoxiciteit-concentratie) van > 100 µmol/l.

Resistentie: er zijn geen HBV-mutaties vastgesteld die zijn geassocieerd met resistentie tegen tenofoviridisoproxil (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid). In celgebaseerde onderzoeken vertoonden HBV-stammen die de met resistentie tegen lamivudine en telbivudine geassocieerde mutaties rtV173L, rtL180M en rtM204I/V tot expressie brachten, een gevoeligheid voor tenofovir van 0,7 tot 3,4 maal die van wild-type virus. HBV-stammen die de met resistentie tegen entecavir geassocieerde mutaties rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V en rtM250V tot expressie brachten, vertoonden een gevoeligheid voor tenofovir van 0,6 tot 6,9 maal die van wild-type virus. HBV-stammen die de adefovir-geassocieerde resistentiemutaties rtA181V en rtN236T tot expressie brachten, vertoonden een gevoeligheid voor tenofovir van 2,9 tot 10 maal die van wild-type virus. Virussen met de mutatie rtA181T bleven gevoelig voor tenofovir, met EC₅₀-waarden van 1,5 maal die van wild-type virus.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het aantonen van het voordeel van tenofoviridisoproxil bij gecompenseerde en gedecompenseerde ziekte is gebaseerd op virologische, biochemische en serologische responsen bij volwassenen met HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve chronische hepatitis B. Onder de behandelde patiënten waren

patiënten die in de uitgangssituatie niet eerder waren behandeld, die eerder met lamivudine werden behandeld, die eerder met adefovirdipivoxil werden behandeld en patiënten met lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties. Op basis van histologische responsen is ook bij gecompenseerde patiënten een voordeel aangetoond.

Ervaring bij patiënten met gecompenseerde leverziekte in week 48 (onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103)

De resultaten over 48 weken van twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3-onderzoeken, waarin tenofoviridisoproxil werd vergeleken met adefovirdipivoxil bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte, worden hieronder in tabel 3 weergegeven. Onderzoek GS-US-174-0103 werd uitgevoerd onder 266 (gerandomiseerde en behandelde) HBeAg-positieve patiënten, terwijl onderzoek GS-US-174-0102 werd uitgevoerd onder 375 (gerandomiseerde en behandelde) patiënten die negatief waren voor HBeAg en positief voor HBeAb.

In deze beide onderzoeken was tenofoviridisoproxil significant superieur aan adefovirdipivoxil wat betreft het primaire eindpunt voor de werkzaamheid van volledige respons (gedefinieerd als HBV DNA-spiegels < 400 kopieën/ml en een verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore). Behandeling met tenofoviridisoproxil 245 mg werd ook geassocieerd met significant hogere percentages patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml wanneer werd vergeleken met behandeling met adefovirdipivoxil 10 mg. Beide behandelingen leidden tot vergelijkbare resultaten met betrekking tot de histologische respons (gedefinieerd als een verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore) in week 48 (zie tabel 3 hieronder).

In onderzoek GS-US-174-0103 had een significant hoger percentage patiënten in de tenofoviridisoproxilgroep genormaliseerde ALAT-waarden en verlies van HBsAg in week 48, vergeleken met de adefovirdipivoxilgroep (zie tabel 3 hieronder).

Tabel 3: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in week 48

Parameter	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)		Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)	
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 125	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 90
Volledige respons (%)^a	71*	49	67*	12
Histologie Histologische respons (%) ^b	72	69	74	68
Mediane afname HBV DNA t.o.v. uitgangswaarde^c (log ₁₀ kopieën/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Genormaliseerde ALAT ^d	76	77	68*	54
Serologie (%) Verlies van HBeAg/ seroconversie	n.v.t.	n.v.t.	22/21	18/18
Verlies van HBsAg/ seroconversie	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

^a Volledige respons gedefinieerd als HBV DNA-spiegels < 400 kopieën/ml en verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore.

^b Verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore.

^c Mediane verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor HBV DNA geeft alleen het verschil weer tussen de HBV DNA-uitgangswaarde en de detectielimiet (*Limit of Detection*, LOD) van de assay.

^d De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

n.v.t. = niet van toepassing.

Tenofoviridisoproxil werd geassocieerd met significant hogere percentages patiënten met niet-waarneembaar HBV DNA (< 169 kopieën/ml [< 29 IE/ml]; de limiet voor kwantificering van de Roche Cobas TaqMan HBV-assay) wanneer werd vergeleken met adefovirdipivoxil (onderzoek GS-US-174-0102 respectievelijk 91% en 56%, en onderzoek GS-US-174-0103 respectievelijk 69% en 9%).

De respons op behandeling met tenofoviridisoproxil was vergelijkbaar bij patiënten die eerder ($n = 51$) of niet eerder ($n = 375$) waren behandeld met nucleosiden en bij patiënten met normale ($n = 21$) en afwijkende ($n = 405$) uitgangswaarden voor ALAT, wanneer de onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 werden gecombineerd. Negenenveertig van de 51 reeds met nucleosiden behandelde patiënten waren eerder behandeld met lamivudine. 73% van de patiënten die eerder waren behandeld met nucleosiden en 69% van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden, bereikten volledige respons op de behandeling; 90% van de patiënten die eerder waren behandeld met nucleosiden en 88% van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden, bereikten HBV DNA-suppressie tot < 400 kopieën/ml. Alle patiënten met normale uitgangswaarden voor ALAT en 88% van de patiënten met afwijkende uitgangswaarden voor ALAT bereikten HBV DNA-suppressie tot < 400 kopieën/ml.

Ervaring van langer dan 48 weken in onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103

In onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 stapten patiënten na dubbelblinde behandeling (met óf tenofoviridisoproxil 245 mg óf adefovirdipivoxil 10 mg) gedurende 48 weken zonder onderbreking van de behandeling over op een open-label behandeling met tenofoviridisoproxil. In onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 bleven respectievelijk 77% en 61% van de patiënten tot en met week 384 aan het onderzoek deelnemen. In week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 werden bij voortgezette behandeling met tenofoviridisoproxil de virussuppressie en de biochemische en serologische responsen gehandhaafd (zie tabellen 4 en 5 hieronder).

Tabel 4: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-negatieve patiënten in week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 met open-label behandeling

Parameter ^a	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)											
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 125					
Week	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Genormaliseerde ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologie (%) Verlies van HBeAg/ seroconversie Verlies van HBsAg/ seroconversie	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
	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 Gebaseerd op een *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Zowel patiënten die op enig moment vóór week 384 stopten met het onderzoek vanwege een in het protocol gedefinieerd eindpunt als patiënten die week 384 voltooiden, zijn opgenomen in de noemer.

^b 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling.

^c 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^d De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

^e 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling.

^f 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^g 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling.

^h 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

ⁱ 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling.

^j 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^k Eén patiënt in deze groep werd voor het eerst HBsAg-negatief bij het bezoek in week 240 en was op het moment van data-cut-off nog in het onderzoek opgenomen. Het verlies van HBsAg bij deze patiënt werd echter uiteindelijk bevestigd bij het volgende bezoek.

^l 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling.

^m 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

ⁿ De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofoviridisoproxil niet zijn meegeteld (KM-tenofoviridisoproxil).

^o 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling.

^p 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

n.v.t. = niet van toepassing.

Tabel 5: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-positieve patiënten in week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 met open-label behandeling

Parameter ^a	Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)											
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 90					
Week	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Genormaliseerde ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologie (%) Verlies van HBeAg/ seroconversie	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
Verlies van HBsAg/ seroconversie	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 Gebaseerd op een *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Zowel patiënten die op enig moment vóór week 384 stopten met het onderzoek vanwege een in het protocol gedefinieerd eindpunt als patiënten die week 384 voltooiden, zijn opgenomen in de noemer.

^b 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling.

^c 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^d De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

^e 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling.

^f 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^g De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofoviridisoproxil zijn meegeteld (KM-ITT).

^h 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling.

ⁱ 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^j 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling.

^k 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^l De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofoviridisoproxil niet zijn meegeteld (KM-tenofoviridisoproxil).

^m 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling.

ⁿ 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^o 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling.
^p 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

Gepaarde gegevens van leverbiopten bij aanvang van het onderzoek en in week 240 waren beschikbaar voor 331/489 patiënten die in week 240 bleven deelnemen aan onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 (zie tabel 6 hieronder). Vijfennegentig procent (225/237) van de patiënten zonder cirrose bij aanvang en 99% (93/94) van de patiënten met cirrose bij aanvang vertoonden óf geen verandering, óf een verbetering van fibrose (Ishak-fibrosescore). Van de 94 patiënten met cirrose bij aanvang (Ishak-fibrosescore: 5 - 6) ondervond 26% (24) geen verandering in de Ishak-fibrosescore en ondervond 72% (68) regressie van cirrose tot week 240 met een afname van de Ishak-fibrosescore met ten minste 2 punten.

Tabel 6: Histologische respons (%) bij gecompenseerde HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in week 240, vergeleken met de uitgangswaarden

	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)		Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)	
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 90 ^d
Histologische respons ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a de patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van de histologie omvatte uitsluitend patiënten met beschikbare gegevens van leverbiopten (ontbrekend = uitgesloten) tot week 240. De respons na toevoeging van emtricitabine is uitgesloten (totaal 17 patiënten over beide onderzoeken).

^b Verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore.

^c 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door maximaal 192 weken open-label behandeling.

^d 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door maximaal 192 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

Ervaring met patiënten met gelijktijdige HIV-infectie die eerder waren behandeld met lamivudine

In een gerandomiseerd, 48 weken durend, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek met tenofoviridisoproxil 245 mg onder volwassen patiënten met gelijktijdige infectie met HIV-1 en chronische hepatitis B die eerder waren behandeld met lamivudine (onderzoek ACTG 5127) was de gemiddelde uitgangswaarde voor de serum-HBV DNA-spiegel bij de patiënten die gerandomiseerd waren naar de tenofovirgroep 9,45 log₁₀ kopieën/ml (n = 27). Behandeling met tenofoviridisoproxil 245 mg werd geassocieerd met een gemiddelde verandering van serum-HBV DNA ten opzichte van de uitgangswaarde van -5,74 log₁₀ kopieën/ml (n = 18) bij de patiënten voor wie er gegevens van week 48 waren. Bovendien had 61% van de patiënten in week 48 normale ALAT-waarden.

Ervaring met patiënten met aanhoudende virale replicatie (onderzoek GS-US-174-0106)

De werkzaamheid en veiligheid van tenofoviridisoproxil 245 mg of van tenofoviridisoproxil 245 mg plus 200 mg emtricitabine is onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (onderzoek GS-US-174-0106) onder HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve volwassen patiënten die tijdens de behandeling met adefovirdipivoxil 10 mg gedurende meer dan 24 weken een persistente viremie (HBV DNA ≥ 1.000 kopieën/ml) vertoonden. Bij aanvang was 57% van de patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil *versus* 60% van de patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsgroep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil, eerder behandeld met lamivudine. In totaal had behandeling met tenofoviridisoproxil in week 24 bij 66% (35/53) van de patiënten geleid tot HBV DNA < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml) *versus* 69% (36/52) van de patiënten behandeld met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil (p = 0,672). Daarnaast had 55% (29/53) van de patiënten behandeld met tenofoviridisoproxil niet-waarneembaar HBV DNA (< 169 kopieën/ml [< 29 IE/ml]); de limiet voor kwantificering van de Roche Cobas TaqMan HBV-assay *versus* 60% (31/52) van de patiënten behandeld met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil (p = 0,504). Vergelijkingen van de behandelingsgroepen na behandelingen langer dan 24 weken zijn moeilijk te interpreteren, omdat de onderzoekers de mogelijkheid hadden om de behandeling te intensiveren naar open-label emtricitabine plus tenofoviridisoproxil. Langdurige

onderzoeken om de voordelen/risico's van duo-therapie met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil te evalueren bij patiënten die alleen met HBV zijn geïnfecteerd, zijn nog gaande.

Ervaring met patiënten met gedecompenseerde leverziekte na 48 weken (onderzoek GS-US-174-0108)

Onderzoek GS-US-174-0108 is een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd onderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid van tenofoviridisoproxil (n = 45), emtricitabine plus tenofoviridisoproxil (n = 45) en entecavir (n = 22) bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte werd beoordeeld. In de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil hadden de patiënten in de uitgangssituatie een gemiddelde CPT-score van 7,2, een gemiddeld HBV DNA van $5,8 \log_{10}$ kopieën/ml en een gemiddelde serum-ALAT-waarde van 61 E/l. In de uitgangssituatie was 42% (19/45) van de patiënten eerder minimaal 6 maanden met lamivudine behandeld, 20% (9/45) van de patiënten was eerder met adefovirdipivoxil behandeld en 9 van de 45 patiënten (20%) hadden lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties. De co-primaire eindpunten voor de veiligheid waren stoppen met de behandeling als gevolg van een bijwerking en een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl of een bevestigd serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl.

Bij patiënten met een CPT-score ≤ 9 bereikte 74% (29/39) van de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil en 94% (33/35) van de behandelingsgroep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil na 48 weken behandeling een HBV DNA < 400 kopieën/ml.

In het algemeen zijn de uit dit onderzoek afkomstige gegevens te beperkt om definitieve conclusies te trekken over de vergelijking van emtricitabine plus tenofoviridisoproxil *versus* tenofoviridisoproxil (zie tabel 7 hieronder).

Tabel 7: Parameters voor veiligheid en werkzaamheid bij gedecompenseerde patiënten in week 48

Parameter	Onderzoek 174-0108		
	Tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg of 1 mg) n = 22
Falen van verdraagbaarheid (permanent stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel als gevolg van een tijdens de behandeling opgetreden bijwerking) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl vanaf de uitgangssituatie of een bevestigd serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 kopieën/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) Normale ALAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 punten daling van de CPT-score vanaf de uitgangssituatie n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Gemiddelde verandering van de CPT-score vanaf de uitgangssituatie	-0,8	-0,9	-1,3

Parameter	Onderzoek 174-0108		
	Tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg of 1 mg) n = 22
Gemiddelde verandering van de MELD-score vanaf de uitgangssituatie	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-waarde die de gecombineerde groepen met tenofovir vergelijkt *versus* de entecavir-groep = 0,622,

^b p-waarde die de gecombineerde groepen met tenofovir vergelijkt *versus* de entecavir-groep = 1,000.

Ervaring na meer dan 48 weken in onderzoek GS-US-174-0108

Op basis van een *non-completer/switch = failure analysis* bereikte 50% (21/42) van de patiënten die tenofovirdisoproxil, 76% (28/37) van de patiënten die emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 52% (11/21) van de patiënten die entecavir kregen, HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 168.

Ervaring bij patiënten met lamivudineresistent HBV na 240 weken (onderzoek GS-US-174-0121)

De werkzaamheid en veiligheid van 245 mg tenofovirdisoproxil werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (GS-US-174-0121) bij HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten (n = 280) met gecompenseerde leverziekte, viremie (HBV DNA $\geq$ 1.000 IE/ml), en genotypisch aangetoonde lamivudineresistentie (rtM204I/V +/- rtL180M). Slechts vijf patiënten hadden in de uitgangssituatie adefovir-geassocieerde resistentiemutaties. Honderdeenveertig en 139 volwassen patiënten werden gerandomiseerd naar een behandelingsgroep met respectievelijk tenofovirdisoproxil en emtricitabine plus tenofovirdisoproxil. De demografische gegevens in de uitgangssituatie waren vergelijkbaar voor beide behandelingsgroepen: bij aanvang was respectievelijk 52,5% van de patiënten HBeAg-negatief, 47,5% HBeAg-positief, de gemiddelde HBV DNA-spiegel was 6,5 log₁₀ kopieën/ml en de gemiddelde ALAT was 79 E/l.

Na een behandeling van 240 weken hadden 117 van de 141 patiënten (83%) die gerandomiseerd waren naar tenofovirdisoproxil HBV DNA < 400 kopieën/ml en 51 van 79 patiënten (65%) hadden ALAT-normalisatie. Na een behandeling van 240 weken met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil hadden 115 van de 139 patiënten (83%) HBV DNA < 400 kopieën/ml en 59 van 83 patiënten (71%) hadden ALAT-normalisatie. Van de HBeAg-positieve patiënten die gerandomiseerd waren naar tenofovirdisoproxil hadden 16 van 65 patiënten (25%) verlies van HBeAg en 8 van 65 patiënten (12%) hadden anti-HBe-seroconversie tot en met week 240. Bij de HBeAg-positieve patiënten die gerandomiseerd waren naar emtricitabine plus tenofovirdisoproxil hadden 13 van 68 patiënten (19%) verlies van HBeAg en 7 van 68 patiënten (10%) hadden anti-HBe-seroconversie tot en met week 240. Twee patiënten die gerandomiseerd waren naar tenofovirdisoproxil hadden verlies van HBsAg tegen week 240, maar geen seroconversie tot anti-HBs. Vijf patiënten die gerandomiseerd waren naar emtricitabine plus tenofovirdisoproxil hadden verlies van HBsAg, waarbij 2 van deze 5 patiënten seroconversie tot anti-HBs hadden.

Klinische resistentie

Vierhonderdzesentwintig HBeAg-negatieve (GS-US-174-0102, n = 250) en HBeAg-positieve (GS-US-174-0103, n = 176) patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil en vervolgens waren overgestapt op open-label behandeling met tenofovirdisoproxil, werden geëvalueerd met betrekking tot genotypische veranderingen in HBV-polymerase ten opzichte van de uitgangswaarde. Genotypische evaluaties die werden uitgevoerd voor alle patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) en 384 (n = 2) van de groep met monotherapie met tenofovirdisoproxil lieten zien dat er geen mutaties hebben plaatsgevonden die werden geassocieerd met resistentie tegen tenofovirdisoproxil.

Tweehonderdvijftien HBeAg-negatieve (GS-US-174-0102, n = 125) en HBeAg-positieve (GS-US-174-0103, n = 90) patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil en vervolgens waren overgestapt op open-label behandeling met tenofovirdisoproxil, werden geëvalueerd met betrekking tot genotypische veranderingen in HBV-polymerase ten opzichte van de uitgangswaarde. Genotypische evaluaties die werden uitgevoerd voor

alle patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) en 384 (n = 2) van de groep met monotherapie met tenofoviridisoproxil lieten zien dat er geen mutaties hebben plaatsgevonden die werden geassocieerd met resistentie tegen tenofoviridisoproxil.

In onderzoek GS-US-174-0108 ontvingen 45 patiënten (inclusief 9 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties hadden) gedurende maximaal 168 weken tenofoviridisoproxil. Genotypische gegevens over gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) waren beschikbaar voor 6 van de 8 patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48. Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil. Voor 5 patiënten in de tenofoviridisoproxilgroep werd een genotype-analyse uitgevoerd na week 48. Bij geen enkele patiënt werden aminozuursubstituties aangetroffen die in verband worden gebracht met resistentie tegen tenofoviridisoproxil.

In onderzoek GS-US-174-0121 kregen 141 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiesubstituties hadden, gedurende maximaal 240 weken tenofoviridisoproxil. Cumulatief waren er 4 patiënten die een viremische episode (HBV DNA > 400 kopieën/ml) hadden bij hun laatste tijdstip op tenofoviridisoproxil. Van deze patiënten waren sequentiegegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) voor 2 van de 4 patiënten beschikbaar. Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil.

In een pediatrisch onderzoek (GS-US-174-0115) ontvingen 52 patiënten (inclusief 6 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiemutaties hadden) eerst gedurende maximaal 72 weken geblindeerde behandeling met tenofoviridisoproxil, waarna 51/52 patiënten overstapten op open-label behandeling met tenofoviridisoproxil (tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep). Genotypische evaluaties werden uitgevoerd bij alle patiënten in deze groep met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 6), week 72 (n = 5), week 96 (n = 4), week 144 (n = 2) en week 192 (n = 3). Vierenvijftig patiënten (inclusief 2 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiemutaties hadden) ontvingen eerst gedurende 72 weken geblindeerde behandeling met placebo, en 52/54 patiënten kregen daarna tenofoviridisoproxil (PLB-tenofoviridisoproxil-groep). Genotypische evaluaties werden uitgevoerd bij alle patiënten in deze groep met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 96 (n = 17), week 144 (n = 7) en week 192 (n = 8). Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil.

In een pediatrisch onderzoek (GS-US-174-0144) waren van patiënten die geblindeerd tenofoviridisoproxil kregen, genotypische gegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) beschikbaar voor 9 van de 10 patiënten in week 48 die een plasma-HBV DNA > 400 kopieën/ml hadden. Genotypische gegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) van patiënten die waren overgestapt op open-label tenofoviridisoproxil van geblindeerd tenofoviridisoproxil (tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep) of van placebo (PLB-tenofoviridisoproxil-groep) na een geblindeerde behandeling van minimaal 48 weken waren beschikbaar voor 12 van de 16 patiënten in week 96, 4 van de 6 patiënten in week 144 en 4 van de 4 patiënten in week 192 die een plasma-HBV DNA > 400 kopieën/ml hadden. In deze isolaten werden tot week 48, 96, 144 of 192 geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil.

Pediatrische patiënten

HIV-1: in onderzoek GS-US-104-0321 werden 87 eerder behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar gedurende 48 weken behandeld met tenofoviridisoproxil (n = 45) of placebo (n = 42) in combinatie met een geoptimaliseerde basisbehandeling (*optimised background regimen, OBR*). Als gevolg van de beperkingen van het onderzoek werd op basis van de plasma HIV-1 RNA-spiegels in week 24 niet aangetoond dat tenofoviridisoproxil voordelen biedt ten opzichte van placebo. Voor adolescente patiënten worden evenwel voordelen verwacht op basis van

extrapolatie van de gegevens van volwassenen en vergelijkende farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten die een behandeling kregen met tenofoviridisoproxil of placebo bedroegen de uitgangswaarden van de gemiddelde BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -1,004 en -0,809 en van de gemiddelde BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,866 en -0,584. De gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de dubbelblinde fase) bedroegen voor de BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -0,215 en -0,165 en voor de BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,254 en -0,179 voor de tenofoviridisoproxilgroep en de placebogroep. Het gemiddelde percentage waarmee de BMD toenam, was in de tenofoviridisoproxilgroep lager dan in de placebogroep. In week 48 vertoonden zes adolescenten in de tenofoviridisoproxilgroep en één adolescent in de placebogroep een significante afname van de BMD van de lumbale wervelkolom (gedefinieerd als > 4% afname). Bij de 28 patiënten die gedurende 96 weken werden behandeld met tenofoviridisoproxil namen de BMD Z-scores af met -0,341 voor de lumbale wervelkolom en met -0,458 voor het hele lichaam.

In onderzoek GS-US-104-0352 werden 97 eerder behandelde patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar met stabiele, virologische onderdrukking onder een behandeling op basis van stavudine of zidovudine gerandomiseerd naar ofwel vervanging van stavudine of zidovudine door tenofoviridisoproxil (n = 48) ofwel voortzetting van hun oorspronkelijke behandeling (n = 49) gedurende 48 weken. In week 48 had 83% van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil en 92% van de patiënten in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine een HIV-1 RNA-spiegel van < 400 kopieën/ml. Het verschil in aantal patiënten dat in week 48 een concentratie van < 400 kopieën/ml gehandhaafd had, werd hoofdzakelijk beïnvloed door het hogere aantal stopzettingen in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil. Wanneer ontbrekende gegevens werden weggelaten, had 91% van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil en 94% van de patiënten in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine een HIV-1 RNA-spiegel van < 400 kopieën/ml in week 48.

Afnamen van de BMD zijn gemeld bij pediatrische patiënten. Bij patiënten die een behandeling kregen met tenofoviridisoproxil, of stavudine of zidovudine, bedroegen de uitgangswaarden van de gemiddelde BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -1,034 en -0,498 en van de gemiddelde BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,471 en -0,386. De gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de gerandomiseerde fase) bedroegen voor de BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk 0,032 en 0,087 en voor de BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,184 en -0,027 voor de tenofoviridisoproxilgroep en de stavudine- of zidovudinegroep. Het gemiddelde percentage waarmee het bot van de lumbale wervelkolom was toegenomen in week 48, was in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil vergelijkbaar met dat in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine. De toename van het bot van het hele lichaam was lager in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil dan in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine. Eén patiënt behandeld met tenofoviridisoproxil en geen enkele patiënt behandeld met stavudine of zidovudine had een significante (> 4%) afname van BMD van de lumbale wervelkolom in week 48. BMD Z-scores namen met -0,012 af voor de lumbale wervelkolom en met -0,338 voor het hele lichaam bij de 64 patiënten die gedurende 96 weken werden behandeld met tenofoviridisoproxil. BMD Z-scores werden niet gecorrigeerd voor lengte en gewicht.

In onderzoek GS-US-104-0352 stopten 8 van de 89 pediatrische patiënten (9,0%) die werden blootgesteld aan tenofoviridisoproxil met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofoviridisoproxil (mediane blootstelling aan tenofoviridisoproxil 331 weken).

Chronische hepatitis B: in onderzoek GS-US-174-0115 werden 106 HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met chronische HBV-infectie (HBV DNA $\geq 10^5$ kopieën/ml, verhoogde serum-ALAT-spiegels $\geq 2 \times \text{ULN}$) of een voorgeschiedenis van verhoogde serum-ALAT-spiegels in de afgelopen 24 maanden) gedurende 72 weken behandeld met tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 52) of placebo (n = 54). Patiënten mochten niet eerder zijn behandeld

met tenofovirdisoproxil, maar mochten wel een behandeling op basis van interferon hebben ontvangen (> 6 maanden vóór de screening) of een andere orale anti-HBV nucleosiden-/nucleotidenbehandeling zonder tenofovirdisoproxil (> 16 weken vóór de screening). In week 72 had in totaal 88% (46/52) van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 0% (0/54) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml. Vierenzeventig procent (26/35) van de patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep had in week 72 genormaliseerde ALAT-spiegels, vergeleken met 31% (13/42) in de placebogroep. De respons op behandeling met tenofovirdisoproxil was vergelijkbaar bij patiënten die niet eerder (n = 20) en wel eerder (n = 32) met nucleosiden/nucleotiden waren behandeld, inclusief de lamivudineresistente patiënten (n = 6). Vijfennegentig procent van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden, 84% van de patiënten die wel eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden en 83% van de lamivudineresistente patiënten bereikte in week 72 HBV DNA < 400 kopieën/ml. Eenendertig van de 32 patiënten die wel eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden, waren eerder behandeld met lamivudine. In week 72 had 96% (27/28) van de immuunactieve patiënten (HBV DNA $\geq 10^5$ kopieën/ml, serum-ALAT > 1,5 $\times$ ULN) in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 0% (0/32) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml. Vijfenzeventig procent (21/28) van de immuunactieve patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep had in week 72 normale ALAT-spiegels, vergeleken met 34% (11/32) in de placebogroep.

Na 72 weken geblindeerde, gerandomiseerde behandeling kon elke patiënt overstappen op open-label behandeling met tenofovirdisoproxil tot week 192. Na week 72 bleef de virologische onderdrukking gehandhaafd bij de patiënten die dubbelblind tenofovirdisoproxil gevolgd door open-label tenofovirdisoproxil ontvingen (tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep): 86,5% (45/52) van de patiënten in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Onder de patiënten die placebo kregen tijdens de dubbelblinde periode, steeg het percentage patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml sterk nadat zij begonnen met open-label behandeling met tenofovirdisoproxil (PLB-tenofovirdisoproxil-groep): 74,1% (40/54) van de patiënten in de PLB-tenofovirdisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Het percentage patiënten met ALAT-normalisatie in week 192 in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep was 75,8% (25/33) onder de patiënten die in de uitgangssituatie HBeAg-positief waren, en 100,0% (2 van 2 patiënten) onder de patiënten die in de uitgangssituatie HBeAg-negatief waren. Bij vergelijkbare percentages patiënten in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep en PLB-tenofovirdisoproxil-groep (respectievelijk 37,5% en 41,7%) was sprake van seroconversie naar anti-HBe tot en met week 192.

Gegevens over de botmineraaldichtheid (BMD) uit onderzoek GS-US-174-0115 zijn samengevat in tabel 8:

Tabel 8: Beoordeling botmineraaldichtheid in de uitgangssituatie, week 72 en week 192

	Uitgangssituatie		Week 72		Week 192	
	Tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil	PLB-tenofovirdisoproxil	Tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil	PLB-tenofovirdisoproxil	Tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil	PLB-tenofovirdisoproxil
Gemiddelde (SD) BMD Z-score lumbale wervelkolom ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie ^a	n.v.t.	n.v.t.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)

	Uitgangssituatie		Week 72		Week 192	
	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil
Gemiddelde (SD) BMD Z-score hele lichaam ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score hele lichaam vanaf uitgangssituatie ^a	n.v.t.	n.v.t.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ten minste 6% afname van de BMD in de lumbale wervelkolom ^b	n.v.t.	n.v.t.	1,9% (1 patiënt)	0%	3,8% (2 patiënten)	3,7% (2 patiënten)
Ten minste 6% afname van de BMD in het hele lichaam ^b	n.v.t.	n.v.t.	0%	0%	0%	1,9% (1 patiënt)
Gemiddelde % toename BMD in de lumbale wervelkolom	n.v.t.	n.v.t.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Gemiddelde % toename BMD in het hele lichaam	n.v.t.	n.v.t.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

n.v.t. = Niet van toepassing

^a BMD Z-scores niet gecorrigeerd voor lengte en gewicht

^b Primair veiligheidseindpunt tot en met week 72

In onderzoek GS-US-174-0144 werden 89 HBeAg-negatieve en -positieve patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar met chronische hepatitis B gedurende 48 weken behandeld met eenmaal daags tenofovir-disoproxil 6,5 mg/kg tot een maximumdosis van 245 mg (n = 60) of placebo (n = 29). Bij de screening mochten patiënten niet eerder zijn behandeld met tenofovir-disoproxil en moesten ze HBV DNA > 10⁵ kopieën/ml (~ 4,2 log₁₀ IE/ml) en ALAT > 1,5 × de bovengrens van het normale bereik (ULN) hebben. In week 48 had 77% (46/60) van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovir-disoproxil en 7% (2/29) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). Zesenzestig procent (38/58) van de patiënten in de tenofovir-disoproxilgroep had in week 48 genormaliseerde ALAT-spiegels, vergeleken met 15% (4/27) in de placebogroep. Vijfentwintig procent (14/56) van de patiënten in de tenofovir-disoproxilgroep en 24% (7/29) van de patiënten in de placebogroep bereikten in week 48 HBeAg-seroconversie.

De respons op behandeling met tenofovir-disoproxil was vergelijkbaar bij niet eerder en wel eerder behandelde patiënten: 76% (38/50) van de niet eerder behandelde patiënten en 80% (8/10) van de wel eerder behandelde patiënten bereikten in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). De respons op behandeling met tenofovir-disoproxil was ook vergelijkbaar bij patiënten die HBeAg-negatief waren, vergeleken met degenen die in de uitgangssituatie HBeAg-positief waren: 77% (43/56) van de HBeAg-positieve en 75,0% (3/4) van de HBeAg-negatieve patiënten bereikten in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). De verdeling van HBV-genotypes in de uitgangssituatie was vergelijkbaar tussen de tenofovir-disoproxil- en placebogroepen. De meeste patiënten hadden genotype C (43,8%) of D (41,6%), terwijl genotypes A en B in een lagere en vergelijkbare frequentie voorkwamen (elk 6,7%). Slechts 1 patiënt gerandomiseerd naar de tenofovir-disoproxilgroep had genotype E in de uitgangssituatie. In het algemeen was de respons op behandeling met tenofovir-disoproxil vergelijkbaar voor genotypes A, B, C en E (75-100% van de patiënten bereikte in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml [69 IE/ml]), maar was het responspercentage bij patiënten met genotype D-infectie lager (55%).

Na een geblindeerde, gerandomiseerde behandeling van minimaal 48 weken kon elke patiënt overstappen op open-label behandeling met tenofovir-disoproxil tot week 192. Na week 48 bleef de virologische onderdrukking gehandhaafd bij de patiënten die dubbelblind tenofovir-disoproxil gevolgd

door open-label tenofovirdisoproxil kregen (tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep): 83,3% (50/60) van de patiënten in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml) in week 192. Onder de patiënten die placebo kregen tijdens de dubbelblinde periode, steeg het percentage patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml sterk nadat zij behandeling kregen met open-label tenofovirdisoproxil (PLB-tenofovirdisoproxil-groep): 62,1% (18/29) van de patiënten in de PLB-tenofovirdisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Het percentage patiënten met ALAT-normalisatie in week 192 in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep en PLB-tenofovirdisoproxil-groep was respectievelijk 79,3% en 59,3% (op basis van criteria van het centraal laboratorium). Bij vergelijkbare percentages patiënten in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep en PLB-tenofovirdisoproxil-groep (respectievelijk 33,9% en 34,5%) was sprake geweest van HBeAg-seroconversie tot en met week 192. Bij geen van de patiënten in beide behandelingsgroepen was sprake geweest van HBsAg-seroconversie in week 192. De responspercentages op behandeling met tenofovirdisoproxil in week 192 werden voor alle genotypen A, B en C (80-100%) in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep gehandhaafd. In week 192 werd bij patiënten met genotype D-infectie (77%) nog steeds een lager responspercentage waargenomen, maar met een verbetering vergeleken met de resultaten van week 48 (55%).

Gegevens over de botmineraaldichtheid (BMD) uit onderzoek GS-US-174-0144 zijn samengevat in tabel 9:

Tabel 9: Beoordeling botmineraaldichtheid in de uitgangssituatie, week 48 en week 192

	Uitgangssituatie		Week 48		Week 192	
	Tenofovir-disoproxil	PLB	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil
Gemiddelde (SD) BMD Z-score lumbale wervelkolom	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Gemiddelde (SD) BMD Z-score hele lichaam	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score hele lichaam vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Cumulatieve incidentie $\geq$ 4% afname in BMD ^a in de lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Cumulatieve incidentie $\geq$ 4% afname in BMD ^a in het hele lichaam vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	6,7%	0%	6,7%	0%

	Uitgangssituatie		Week 48		Week 192	
	Tenofovir-disoproxil	PLB	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil
Gemiddelde % toename BMD in de lumbale wervelkolom	n.v.t.	n.v.t.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Gemiddelde % toename BMD in het hele lichaam	n.v.t.	n.v.t.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

n.v.t. = Niet van toepassing

^a Na week 48 waren er geen extra patiënten met $\geq 4\%$ afnames in BMD

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Viread in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met HIV en chronische hepatitis B (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tenofovirdisoproxil is een in water oplosbare ester-prodrug die *in vivo* snel wordt omgezet in tenofovir en formaldehyde.

Tenofovir wordt intracellulair omgezet in tenofovirmonofosfaat en de werkzame stof tenofovirdifosfaat.

Absorptie

Na orale toediening van tenfovirdisoproxil aan met HIV geïnfecteerde patiënten wordt tenfovirdisoproxil snel geabsorbeerd en omgezet in tenofovir. Toediening van meerdere doses tenfovirdisoproxil met een maaltijd aan patiënten met een HIV-infectie resulteerde in gemiddelde (%CV) tenofovir $C_{\max}$ -, AUC- en $C_{\min}$ -waarden van respectievelijk 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml en 64,4 (39,4%) ng/ml. De maximale tenofovirconcentratie in serum werd bij nuchtere patiënten binnen één uur bereikt en bij patiënten die de tabletten met voedsel innamen binnen twee uur. Bij nuchtere patiënten was de orale biobeschikbaarheid van tenofovir in tenfovirdisoproxil ongeveer 25%. Toediening van tenfovirdisoproxil met een vetrijke maaltijd verhoogde de orale biobeschikbaarheid, met een verhoging van de tenofovir AUC van ongeveer 40% en van de $C_{\max}$ met ongeveer 14%. Na de eerste dosis tenfovirdisoproxil bij patiënten die een maaltijd hadden gebruikt, liepen de mediane $C_{\max}$ -waarden in serum uiteen van 213 tot 375 ng/ml. Toediening van tenfovirdisoproxil met een lichte maaltijd had echter geen significant effect op de farmacokinetiek van tenofovir.

Distributie

Na intraveneuze toediening werd het steady-state volume van verdeling van tenofovir geschat op ca. 800 ml/kg. Na orale toediening van tenfovirdisoproxil wordt tenofovir verdeeld over de meeste weefsels, waarbij de hoogste concentraties zich voordoen in de nier, lever en de intestinale inhoud (preklinisch onderzoek). De *in vitro* proteïnebinding van tenofovir aan plasma- of serumproteïne was minder dan respectievelijk 0,7 en 7,2%, bij een tenofovirconcentratie van 0,01 tot 25 µg/ml.

Biotransformatie

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat tenfovirdisoproxil noch tenofovir substraten zijn voor de CYP450-enzymen. Bovendien, bij concentraties die aanzienlijk hoger waren (ca. 300 keer) dan die die *in vivo* zijn waargenomen, remde tenofovir geen *in vitro* geneesmiddelmetabolisme dat werd gemedieerd door een van de belangrijkste humane CYP450-isoformen die zijn betrokken bij geneesmiddelbiotransformatie (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 of CYP1A1/2). Tenofovirdisoproxil in een concentratie van 100 µmol/l had op geen van de CYP450-isoformen effect, behalve CYP1A1/2, waar een kleine (6%) maar statistisch significante verlaging in metabolisme van

CYP1A1/2 substraat werd opgemerkt. Op basis van deze gegevens is het niet waarschijnlijk dat klinisch significante interacties zullen optreden waarbij tenofovirdisoproxil en geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP450 zijn betrokken.

Eliminatie

Tenofovir wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, zowel door filtratie als door actief tubulair transport, waarbij ca. 70-80% van de dosis onveranderd uitgescheiden wordt in urine na intraveneuze toediening. De totale klaring is geschat op ca. 230 ml/h/kg (ca. 300 ml/min). De nierklaring is geschat op ca. 160 ml/h/kg (ca. 210 ml/min); dit is boven de glomerulusfiltratiesnelheid. Dit wijst erop, dat actieve tubulaire secretie een belangrijk deel vormt van de eliminatie van tenofovir. Na orale toediening is de terminale halfwaardetijd van tenofovir ca. 12 tot 18 uur.

In onderzoeken is vastgesteld dat de route van actieve tubulaire secretie van tenofovir via influx in proximale tubulaire cellen door de *human organic anion transporters* (hOAT) 1 en 3 en efflux in de urine door het *multidrug resistant protein 4* (MRP 4) loopt.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van tenofovir is onafhankelijk van de dosis tenofovirdisoproxil in het dosisbereik van 75 tot 600 mg, en werd niet beïnvloed door herhaalde dosering op ongeacht welk dosisniveau.

Geslacht

Beperkte gegevens over de farmacokinetiek van tenofovir bij vrouwen wijzen niet op een groot geslachtseffect.

Etniciteit

De farmacokinetiek is niet specifiek onderzocht bij verschillende etnische groepen.

Pediatrische patiënten

HIV-1: de steady-state farmacokinetiek van tenofovir werd beoordeeld bij 8 met HIV-1 geïnfecteerde, adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) met een lichaamsgewicht van ≥ 35 kg en bij 23 met HIV-1 geïnfecteerde kinderen in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar (zie tabel 10 hieronder). De blootstelling aan tenofovir die werd bereikt bij deze pediatrische patiënten die dagelijkse orale doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen of 6,5 mg/kg lichaamsgewicht tenofovirdisoproxil tot een maximumdosis van 245 mg, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij volwassenen die eenmaal daagse doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

Tabel 10: Gemiddelde ($\pm$ SD) farmacokinetische parameters van tenofovir volgens leeftijdsgroep voor pediatrische patiënten

Dosis en preparaat	245 mg filmomhulde tablet 12 tot < 18 jaar (n = 8)	6,5 mg/kg granules 2 tot < 12 jaar (n = 23)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$0,38 \pm 0,13$	$0,24 \pm 0,13$
AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$3,39 \pm 1,22$	$2,59 \pm 1,06$

Chronische hepatitis B: de steady-state blootstelling aan tenofovir bij met HBV geïnfecteerde adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) die een dagelijkse orale dosis tenofovirdisoproxil 245 mg kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij volwassenen die eenmaal daagse doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

De blootstelling aan tenofovir bij met HBV geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar die een dagelijkse orale dosis tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg lichaamsgewicht (tablet of granules) tot een maximumdosis van 245 mg kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar die een eenmaal daagse dosis tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg tot een maximumdosis van tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Nierfunctiestoornis

Farmacokinetische parameters van tenofovir werden vastgesteld na toediening van één enkele dosis tenofovirdisoproxil 245 mg aan 40 volwassen patiënten die niet met HIV en niet met HBV geïnfecteerd waren, met verschillende maten van nierfunctiestoornis die gedefinieerd werden volgens de uitgangswaarde van de creatinineklaring (CrCl) (normale nierfunctie indien CrCl > 80 ml/min; lichte nierfunctiestoornis met CrCl = 50-79 ml/min; matig-ernstige nierfunctiestoornis met CrCl = 30-49 ml/min en ernstige nierfunctiestoornis met CrCl = 10-29 ml/min). Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie nam de gemiddelde (%CV) tenofovir-blootstelling toe van 2.185 (12%) ng·h/ml bij personen met CrCl > 80 ml/min tot 3.064 (30%) ng·h/ml resp. 6.009 (42%) ng·h/ml resp. 15.985 (45%) ng·h/ml bij patiënten met een lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis.

De farmacokinetische gegevens van tenofovir bij volwassen non-hemodialysepatiënten met een creatinineklaring < 10 ml/min en bij patiënten met ESRD die behandeld worden met peritoneale of andere vormen van dialyse, zijn niet onderzocht.

De farmacokinetiek van tenofovir bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor dosisaanbevelingen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverfunctiestoornis

Aan niet met HIV en niet met HBV geïnfecteerde volwassen patiënten met een verschillende mate van leverfunctiestoornis gedefinieerd volgens de Child-Pugh-Turcotte (CPT)-classificatie werd één enkele dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil toegediend. De farmacokinetiek van tenofovir veranderde bij personen met een leverfunctiestoornis niet substantieel, wat erop duidt dat er bij deze personen geen dosisaanpassing noodzakelijk is. De gemiddelde (%CV) tenofovir $C_{\max}$ - en $AUC_{0-\infty}$ -waarden waren bij personen met een normale leverfunctie respectievelijk 223 (34,8%) ng/ml en 2.050 (50,8%) ng·h/ml in vergelijking met 289 (46,0%) ng/ml en 2.310 (43,5%) ng·h/ml bij personen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis en 305 (24,8%) ng/ml en 2.740 (44,0%) ng·h/ml bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis.

Intracellulaire farmacokinetiek

In non-proliferatieve menselijke perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's) werd een halfwaardetijd van tenofovirdifosfaat aangetoond van ca. 50 uur, terwijl in met fytohemagglutinine gestimuleerde PBMC's een halfwaardetijd aangetoond werd van ca. 10 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie duidt niet op een speciaal risico voor mensen. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met ratten, honden en apen, met blootstellingsniveaus die hoger dan of even hoog als klinische blootstellingsniveaus waren, zijn onder meer nier- en bottoxiciteit en een afname van de serumfosfaatconcentratie gevonden, hetgeen relevant zou kunnen zijn voor klinische doeleinden. Bottoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een verlaagde botmineraaldichtheid (BMD) (ratten en honden). Bottoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen ≥ 5 maal de blootstelling bij pediatrische of volwassen patiënten; bottoxiciteit trad bij juveniele, geïnfecteerde apen op bij zeer hoge blootstellingen na subcutane toediening (≥ 40 maal de blootstelling bij patiënten). De bevindingen in onderzoeken bij ratten en apen gaven aan dat er een substantie-afhankelijke vermindering van intestinale absorptie van fosfaat met mogelijk secundaire verlaging van de BMD was.

Genotoxiciteitsonderzoek toonde positieve resultaten in de *in vitro* muislymfoomtest, twijfelachtige resultaten bij een van de stammen die gebruikt werden in de Ames-test, en zwak positieve resultaten in een UDS-test bij primaire hepatocyten van de rat. De resultaten waren echter negatief in een *in vivo* muisbeenmerg-micronucleus-test.

Onderzoek naar orale carcinogeniteit bij ratten en muizen duidde alleen op een lage incidentie van duodenumtumoren bij een extreem hoge dosis bij muizen. Het is onwaarschijnlijk dat deze tumoren relevant zijn voor mensen.

Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, zwangerschaps- of foetale parameters. Tenofovirdisoproxil verminderde echter de *viability index* en het gewicht van de jongen in peri-/postnatale toxiciteitsonderzoeken bij toxische doses voor het moederdier.

Environmental Risk Assessment (ERA)

De werkzame stof tenofovirdisoproxil en zijn belangrijkste metabolieten zijn persistent in het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose-natrium
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat (E572)
Microkristallijne cellulose (E460)
Zetmeel (pregegelatiniseerd)

Filmomhulling

Glyceroltriacetaat (E1518)
Hypromellose (E464)
Lactosemonohydraat
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen, met 30 filmomhulde tabletten en een silicagel droogmiddel.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 filmomhulde tabletten en dozen met 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/200/006
EU/1/01/200/007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 februari 2002
Datum van laatste verlenging: 14 december 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viread 204 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 204 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 130 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten met een afmeting van 15,4 mm x 7,3 mm, met aan de ene kant gegraveerd “GSI” en aan de andere kant “250”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

HIV-1-infectie

Viread 204 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten, met NRTI-resistentie of toxiciteiten die het gebruik van eerstelijns geneesmiddelen uitsluiten, in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar die 28 kg tot minder dan 35 kg wegen.

De keuze voor het gebruik van Viread voor de behandeling van patiënten met HIV-1-infectie die reeds eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld, dient te zijn gebaseerd op individuele tests op virale resistentie en/of de behandelingsanamnese van de patiënt.

Hepatitis B-infectie

Viread 204 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar die 28 kg tot minder dan 35 kg wegen, met:

- gecompenseerde leverziekte en aangetoonde immuun-actieve ziekte, d.w.z. actieve virale replicatie en aanhoudend verhoogde serum-ALAT-spiegels, of histologisch aangetoonde matige tot ernstige ontsteking en/of fibrose. Met betrekking tot de beslissing om de behandeling te starten bij pediatrische patiënten, zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties en/of de behandeling van chronische hepatitis B.

Dosering

HIV-1 en chronische hepatitis B

De aanbevolen dosis voor de behandeling van HIV-1-infectie en chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar die 28 kg tot < 35 kg wegen en die filmomhulde tabletten kunnen doorslikken, is één 204 mg tablet eenmaal daags oraal in te nemen met voedsel.

Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor Viread 123 mg en 163 mg filmomhulde tabletten voor de behandeling van HIV-1-infectie en chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar die respectievelijk 17 kg tot < 22 kg en 22 kg tot < 28 kg wegen.

Viread is ook verkrijgbaar als 33 mg/g granules voor de behandeling van HIV-1-infectie en chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar die < 17 kg wegen of die geen filmomhulde tabletten kunnen doorslikken. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor Viread 33 mg/g granules.

De beslissing om pediatrische patiënten te behandelen, dient te worden gebaseerd op een zorgvuldige afweging van de behoeften van de individuele patiënt en met verwijzing naar de huidige pediatrische behandelrichtlijnen, waaronder de waarde van de histologische informatie bij aanvang. De voordelen van virologische suppressie op lange termijn met voortgezette behandeling moeten worden afgewogen tegen het risico van langdurige behandeling, inclusief het ontstaan van een resistent hepatitis B-virus en de onzekerheden wat betreft de effecten op lange termijn van bot- en niertoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Serum-ALAT dient gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de behandeling van pediatrische patiënten met gecompenseerde leverziekte aanhoudend verhoogd te zijn als gevolg van HBeAg-positieve chronische hepatitis B, en gedurende ten minste 12 maanden bij patiënten met HBeAg-negatieve ziekte.

Duur van de behandeling bij pediatrische patiënten met chronische hepatitis B

De optimale duur van de behandeling is niet bekend. Stoppen met de behandeling kan als volgt worden overwogen:

- Bij HBeAg-positieve patiënten zonder cirrose dient de behandeling te worden toegediend gedurende ten minste 12 maanden nadat HBe-seroconversie (verlies van HBeAg en HBV DNA met detectie van anti-HBe in twee opeenvolgende serummonsters met een tussenperiode van ten minste 3-6 maanden) is bevestigd, of tot HBs-seroconversie, of tot verlies van de werkzaamheid (zie rubriek 4.4). Serum-ALAT- en HBV DNA-spiegels moeten na het stoppen van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om een eventuele late virologische terugval te kunnen waarnemen.
- Bij HBeAg-negatieve patiënten zonder cirrose dient de behandeling ten minste tot HBs-seroconversie of tot er tekenen zijn van verlies van de werkzaamheid te worden toegediend. Stoppen met de behandeling kan ook worden overwogen nadat stabiele virologische suppressie is bereikt (d.w.z. gedurende ten minste 3 jaar), mits serum-ALAT- en HBV DNA-spiegels na het stoppen van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om een eventuele late virologische terugval te kunnen waarnemen. Bij langdurige behandeling gedurende meer dan 2 jaar wordt regelmatige herbeoordeling aanbevolen om te bevestigen dat het voortzetten van de gekozen behandeling passend blijft voor de patiënt.

Overgeslagen dosis

Wanneer een patiënt een dosis Viread heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Viread zo snel mogelijk met voedsel innemen en doorgaan met zijn/haar normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Viread heeft overgeslagen en dit later dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt en het bijna tijd is voor zijn/haar volgende dosis, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer de patiënt binnen 1 uur na het innemen van Viread overgeeft, moet hij/zij een nieuwe tablet innemen. Wanneer de patiënt na meer dan 1 uur na het innemen van Viread overgeeft, hoeft hij/zij geen nieuwe dosis in te nemen.

Speciale patiëntgroepen

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Als de behandeling met Viread 204 mg filmomhulde tabletten wordt gestopt bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en het hepatitis B-virus (HBV), dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van exacerbatie van hepatitis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van tenofovirdisoproxil bij met HIV-1 geïnfecteerde kinderen of kinderen met chronische hepatitis B jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Viread 204 mg filmomhulde tabletten dienen eenmaal daags, oraal, met voedsel te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Aan alle patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, moet voor het begin van de behandeling met tenofovirdisoproxil worden aangeboden om te testen op HIV-antistoffen (zie hieronder *Gelijktijdige infectie met HIV-1 en hepatitis B*).

Hepatitis B

Patiënten moeten erop gewezen worden dat niet is bewezen dat tenofovirdisoproxil het risico van overdracht van HBV op anderen via seksueel contact of contaminatie met bloed kan voorkomen. Men dient adequate voorzorgsmaatregelen te blijven treffen.

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

- Viread dient niet gelijktijdig te worden toegediend met andere geneesmiddelen die tenofovirdisoproxil of tenofoviralafenamide bevatten.
- Viread dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend.
- Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Tripeltherapie met nucleosiden/nucleotiden

Er is bij HIV-patiënten melding gemaakt van een hoog percentage virologisch falen en de ontwikkeling van resistentie, beide in een vroeg stadium, wanneer tenofovirdisoproxil gecombineerd werd met lamivudine en abacavir of met lamivudine en didanosine in een eenmaal daagse dosering.

Effecten op de nieren en op het bot bij volwassen patiënten

Effecten op de nieren

Tenofovir wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi) zijn gemeld bij gebruik van tenofovirdisoproxil in de klinische praktijk (zie rubriek 4.8).

Nierfunctiestoornis

De veiligheid voor de nieren is met tenofovir alleen in zeer beperkte mate onderzocht bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 80 ml/min).

Effecten op het bot

Botafwijkingen, zoals osteomalacie dat zich kan manifesteren als aanhoudende of erger wordende botpijn en dat in zeldzame gevallen kan bijdragen aan het ontstaan van fractures, zijn mogelijk gerelateerd aan door tenofovirdisoproxil geïnduceerde proximale renale tubulopathie (zie rubriek 4.8).

Afnames van de botmineraaldichtheid (BMD) zijn waargenomen met tenofovirdisoproxil in gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken met een duur tot 144 weken bij met HIV of HBV geïnfecteerde patiënten (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Deze afnames van de BMD verbeterden over het algemeen na stopzetting van de behandeling.

In andere onderzoeken (prospectieve en cross-sectionele) werden de meest uitgesproken afnames in BMD waargenomen bij patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil als onderdeel van een behandeling op basis van een versterkte proteaseremmer.

Met het oog op de botafwijkingen die in verband worden gebracht met tenofovirdisoproxil en de beperktheid van langetermijngegevens over de invloed van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid en het risico op fractures, dienen in zijn algemeenheid alternatieve behandelingsschema's overwogen te worden voor patiënten met osteoporose of met een voorgeschiedenis van botfracturen.

Als botafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient passend medisch advies ingewonnen te worden.

Effecten op de nieren en op het bot bij pediatrische patiënten

Er bestaat onzekerheid over de effecten op lange termijn van bot- en niertoxiciteit. Bovendien kan de reversibiliteit van niertoxiciteit niet volledig worden vastgesteld. Daarom wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen om per geval de voordelen en risico's van de behandeling adequaat tegen elkaar af te wegen, om de aangewezen controle tijdens de behandeling te bepalen (met inbegrip van stopzetting van de behandeling) en om de noodzaak van suppletie te overwegen.

Effecten op de nieren

Bijwerkingen aan de nieren die overeenkwamen met proximale niertubulopathie zijn gemeld bij met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar in klinisch onderzoek GS-US-104-0352 (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Controle van de nieren

Het wordt aanbevolen om bij alle patiënten de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) te beoordelen voordat wordt begonnen met de behandeling met tenofovirdisoproxil en die ook te controleren na twee tot vier weken behandeling, na drie maanden behandeling en daarna elke drie tot zes maanden bij patiënten zonder renale risicofactoren. Bij patiënten met risico op een nierfunctiestoornis moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.

Behandeling van de nieren

Indien bij pediatrische patiënten die tenofovirdisoproxil krijgen, bevestigd is dat het serumfosfaatgehalte < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie). Als nierafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient bij een nefroloog medisch advies ingewonnen te worden om een onderbreking van de behandeling met tenofovirdisoproxil te overwegen. Het onderbreken van de behandeling met tenofovirdisoproxil dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld.

Gelijktijdige toediening en risico op niertoxiciteit

Gebruik van tenofovirdisoproxil moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel (bijv. aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2). Indien gelijktijdig gebruik van tenofovirdisoproxil en nefrotoxische middelen onvermijdelijk is, dient de nierfunctie wekelijks te worden gecontroleerd.

Gevallen van acuut nierfalen zijn gemeld na het starten van hooggedoseerde of gecombineerde niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij patiënten die werden behandeld met tenofovirdisoproxil en die risicofactoren vertoonden voor renale disfunctie. Indien tenofovirdisoproxil gelijktijdig met een NSAID wordt toegediend, dient de nierfunctie adequaat gecontroleerd te worden.

Een hoger risico op een nierfunctiestoornis is gemeld bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen in combinatie met een met ritonavir of cobicistat versterkte proteaseremmer. Bij deze patiënten is zorgvuldige bewaking van de nierfunctie noodzakelijk (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met renale risicofactoren moet de gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil met een versterkte proteaseremmer zorgvuldig worden beoordeeld.

Tenofovirdisoproxil is niet klinisch onderzocht bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die worden uitgescheiden via dezelfde renale route, waaronder de transporteiwitten *human organic anion transporter* (hOAT) 1 en 3 of MRP 4 (bijv. cidofovir, een bekend nefrotoxisch geneesmiddel). Deze renale transporteiwitten kunnen voor de tubulaire secretie en ten dele voor de renale eliminatie van tenofovir en cidofovir verantwoordelijk zijn. Dientengevolge zou de farmacokinetiek van deze geneesmiddelen, die via dezelfde renale route worden uitgescheiden, waaronder de transporteiwitten hOAT 1 en 3 of MRP 4, veranderd kunnen zijn, als ze gelijktijdig toegediend worden. Tenzij hiervoor een duidelijke noodzaak bestaat, wordt gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen die via dezelfde renale route worden uitgescheiden niet aanbevolen, indien dit echter onvermijdbaar is, dient de renale functie wekelijks gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.5).

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Een behandeling met tenofovirdisoproxil mag niet worden begonnen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis en dient te worden gestopt bij pediatrische patiënten die een nierfunctiestoornis ontwikkelen tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil.

Effecten op het bot

Viread kan een afname van de BMD veroorzaken. De effecten van tenofovirdisoproxil-geassocieerde veranderingen van de BMD op de gezondheid van botten op lange termijn en het risico op fracturen in de toekomst zijn onzeker (zie rubriek 5.1).

Als botafwijkingen vastgesteld of vermoed worden bij pediatrische patiënten, dient bij een endocrinoloog en/of nefroloog medisch advies ingewonnen te worden.

Leverziekte

Tenofovir en tenofovirdisoproxil worden niet door leverenzymen gemetaboliseerd. Een farmacokinetisch onderzoek is uitgevoerd bij niet met HIV geïnfecteerde volwassen patiënten met een verschillende mate van leverfunctiestoornis. Bij deze patiënten werd geen significante farmacokinetische verandering waargenomen (zie rubriek 5.2).

Exacerbaties van hepatitis

Opvlammingen tijdens de behandeling: spontane exacerbaties komen relatief vaak voor bij chronische hepatitis B en worden gekenmerkt door kortstondige verhogingen van serum-ALAT. Na het starten van een antivirale behandeling kan serum-ALAT bij sommige patiënten toenemen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met gecompenseerde leverziekte gaan deze verhogingen van serum-ALAT over het algemeen niet gepaard met een verhoging van serumbilirubineconcentraties of leverdecompensatie.

Patiënten met cirrose kunnen na exacerbatie van hepatitis een verhoogd risico hebben op leverdecompensatie en dienen daarom tijdens de behandeling nauwlettend gecontroleerd te worden.

Opvlammingen na het stoppen van de behandeling: acute exacerbatie van hepatitis is ook gemeld bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling tegen hepatitis B. Exacerbaties na behandeling worden doorgaans geassocieerd met stijgende HBV DNA-spiegels en de meeste lijken zelfbeperkend te zijn. Er zijn echter ernstige exacerbaties gemeld, waaronder met fatale afloop. De leverfunctie dient met regelmatige tussenpozen te worden gecontroleerd door middel van klinisch vervolgonderzoek en laboratoriumonderzoek gedurende ten minste 6 maanden na het stoppen met de behandeling van hepatitis B. Indien geschikt, kan hervatting van de behandeling van hepatitis B gerechtvaardigd zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling niet aanbevolen, omdat exacerbatie van hepatitis na het einde van de behandeling kan leiden tot leverdecompensatie.

Opvlammingen van de lever zijn bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte bijzonder ernstig en soms fataal.

Gelijktijdige infectie met hepatitis C of D: er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van tenofovir bij patiënten met gelijktijdige infectie met hepatitis C- of D-virus.

Gelijktijdige infectie met HIV-1 en hepatitis B: vanwege het risico op het ontwikkelen van HIV-resistentie dient tenofovirdisoproxil alleen te worden gebruikt als onderdeel van een geschikte antiretrovirale combinatietherapie bij patiënten met gelijktijdige HIV- en HBV-infectie. Bij patiënten met reeds aanwezige leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, doen leverfunctieafwijkingen zich tijdens de antiretrovirale combinatietherapie (CART, *combination antiretroviral therapy*) in een hogere frequentie voor en deze patiënten moeten dan ook volgens de standaardmethoden worden gecontroleerd. Als er bij dergelijke patiënten aanwijzingen zijn van een verslechtering van de leverziekte, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen. Er moet echter worden opgemerkt dat tijdens de behandeling met tenofovir toename van ALAT onderdeel kan zijn van de klaring van HBV; zie hierboven *Exacerbaties van hepatitis*.

Gebruik met bepaalde antivirale middelen tegen hepatitis C-virus

Er is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van tenofovirdisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de plasmaconcentraties van tenofovir verhoogt, met name bij gelijktijdige HIV-behandeling met tenofovirdisoproxil en een farmacokinetische ‘booster’ (ritonavir of cobicistat). De veiligheid van tenofovirdisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische ‘booster’ is niet vastgesteld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke risico’s en voordelen in samenhang met gelijktijdige toediening van ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir met tenofovirdisoproxil in combinatie met een gebooste HIV-proteaseremmer (bijv. atazanavir of darunavir), met name bij patiënten met een verhoogd risico van een nierfunctiestoornis. Patiënten die ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gelijktijdig met tenofovirdisoproxil en een gebooste HIV-proteaseremmer gebruiken, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling in utero

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij HIV-negatieve

zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van HIV.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Hulpstoffen

Viread 204 mg filmomhulde tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Op basis van de resultaten van *in vitro* experimenten en de bekende eliminatieweg van tenofovir is het potentieel voor CYP450-gemedieerde interacties van tenofovir met andere geneesmiddelen laag.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Viread dient niet gelijktijdig te worden toegediend met andere geneesmiddelen die tenofovirdisoproxil of tenofoviralfenamide bevatten.

Viread dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend.

Didanosine

Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en tabel 1).

Via de nieren uitgescheiden geneesmiddelen

Aangezien tenofovir voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, kan gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of concurreren voor actieve tubulaire secretie via transporteiwitten hOAT 1, hOAT 3 of MRP 4 (bijv. cidofovir) leiden tot een verhoging van de tenofovirconcentraties in serum en/of van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Gebruik van tenofovirdisoproxil moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Enkele voorbeelden zijn aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2, maar dit is geen volledige opsomming (zie rubriek 4.4).

Aangezien tacrolimus de nierfunctie kan aantasten, wordt nauwlettende observatie aanbevolen wanneer dit middel gelijktijdig met tenofovirdisoproxil wordt toegediend.

Andere interacties

Interacties tussen tenofovirdisoproxil enerzijds en andere geneesmiddelen anderzijds worden hieronder weergegeven in tabel 1 (een stijging wordt aangegeven als “↑”, een daling als “↓”, geen verandering als “↔”, tweemaal daags als “b.i.d.” en eenmaal daags als “q.d.”).

Tabel 1: Interacties tussen tenofovirdisoproxil en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
ANTI-INFECTIVA		
Antiretrovirale middelen		
Proteaseremmers		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Geen significant effect op de farmacokinetische parameters van lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Geen significant effect op de farmacokinetische parameters van darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
NRTI's		
Didanosine	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine.	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Verhoogde systemische blootstelling aan didanosine kan didanosinegerelateerde bijwerkingen mogelijk doen toenemen. Zelden zijn pancreatitis en lactatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine met een dosis van 400 mg per dag is gepaard gegaan met een significante afname van het aantal CD4-cellen, mogelijk veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. actief) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofovirdisoproxil toegediend, is gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van HIV-1-infectie.
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovirdisoproxil dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Antivirale middelen tegen hepatitis-C-virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en atazanavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en darunavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische ‘booster’ (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en atazanavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovir-disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir : AUC : ↓ 29% C_{max} : ↓ 41% GS-331007² : 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} : ↔ Emtricitabine : AUC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir : AUC : ↔ C_{max} : ↑ 42% C_{min} : ↔	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovir-disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en lopinavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir en efavirenz leidt naar verwachting tot daling van de plasmaconcentraties van velpatasvir. Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir met efavirenz bevattende regimes wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: n.v.t. GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: n.v.t. Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

¹ Gegevens verkregen op basis van gelijktijdige toediening met ledipasvir/sofosbuvir. Toediening in fasen (tussenperiodes van 12 uur) leverde vergelijkbare uitkomsten op.

² De meest voorkomende circulerende metabooliet van sofosbuvir.

³ Onderzoek uitgevoerd met extra voxilaprevir 100 mg om blootstellingen aan voxilaprevir te bereiken die worden verwacht bij HCV-geïnfecteerde patiënten.

Onderzoek uitgevoerd met andere geneesmiddelen

Er waren geen klinisch significante farmacokinetische interacties wanneer tenofovirdisoproxil gelijktijdig werd toegediend met emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (versterkt met ritonavir), methadon, ribavirine, rifampicine, tacrolimus of het hormonale anticonceptivum norgestimaat/ethinyloestradiol.

Tenofovirdisoproxil moet samen met voedsel worden ingenomen, omdat daardoor de biobeschikbaarheid van tenofovir wordt verhoogd (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat tenofovirdisoproxil niet tot afwijkingen leidt of foetaal/neonataal toxisch is. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van tenofovirdisoproxil tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

In de literatuur werd aangetoond dat blootstelling aan tenofovirdisoproxil in het derde trimester van de zwangerschap, het risico op de overdracht van HBV van moeder op zuigeling doet afnemen als tenofovirdisoproxil wordt toegediend aan moeders, naast hepatitis B-immunoglobuline en hepatitis B-vaccins aan zuigelingen.

In drie gecontroleerde klinische onderzoeken werd aan 327 zwangere vrouwen met een chronische HBV-infectie eenmaal daags tenofovirdisoproxil (245 mg) toegediend vanaf 28 tot 32 weken zwangerschap tot 12 maanden postpartum. Vrouwen en hun zuigelingen werden gedurende maximaal 12 maanden na de bevalling opgevolgd. Er werden geen veiligheidssignalen waargenomen naar aanleiding van deze gegevens.

Borstvoeding

In het algemeen kan een moeder met hepatitis B borstvoeding geven, als de pasgeborene adequaat wordt behandeld voor de preventie van hepatitis B bij de geboorte.

Tenofovir wordt in de moedermelk in erg lage concentraties uitgescheiden en blootstelling van baby's via moedermelk wordt als verwaarloosbaar beschouwd. Hoewel de langetermijngegevens beperkt zijn, zijn er geen bijwerkingen gemeld bij baby's die borstvoeding kregen. Met HBV geïnfecteerde moeders die tenofovirdisoproxil gebruiken, mogen borstvoeding geven.

Om overdracht van HIV naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat moeders met HIV hun baby geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn beperkte klinische gegevens wat betreft het effect van tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter ingelicht te worden over het feit, dat er melding is gemaakt van duizeligheid tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

HIV-1 en hepatitis B: bij patiënten die tenofovirdisoproxil ontvangen, zijn in zeldzame gevallen nierfunctiestoornis, nierfalen en soms voorkomende gevallen van proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), soms leidend tot botafwijkingen (die zelden bijdragen aan het ontstaan van fracturen), gemeld. Controle van de nierfunctie wordt aanbevolen voor patiënten die Viread krijgen (zie rubriek 4.4).

HIV-1: er wordt verwacht dat ongeveer één derde van de patiënten bijwerkingen zal ervaren na behandeling met tenofovirdisoproxil in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Gewoonlijk betreft het hierbij lichte tot matig-ernstige gastro-intestinale bijwerkingen. Ongeveer 1% van de volwassen patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil is met de behandeling gestopt in verband met de gastro-intestinale problemen.

Hepatitis B: er wordt verwacht dat ongeveer één vierde van de patiënten bijwerkingen zal ervaren na behandeling met tenofovirdisoproxil, waarvan de meeste bijwerkingen licht zijn. In klinisch onderzoek onder patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, was de meest voorkomende bijwerking van tenofovirdisoproxil misselijkheid (5,4%).

Acute exacerbatie van hepatitis is gemeld bij patiënten die worden behandeld evenals bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling tegen hepatitis B (zie rubriek 4.4).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De beoordeling van bijwerkingen van tenofovirdisoproxil is gebaseerd op veiligheidsgegevens van klinisch onderzoek en postmarketingervaring. Alle bijwerkingen worden in tabel 2 weergegeven.

Klinisch onderzoek naar HIV-1: de beoordeling van bijwerkingen uit gegevens van klinisch onderzoek naar HIV-1 is gebaseerd op ervaring in twee onderzoeken onder 653 eerder behandelde volwassen patiënten die gedurende 24 weken behandeld werden met tenofovirdisoproxil (n = 443) of placebo (n = 210), in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen en ook in een dubbelblind vergelijkend gecontroleerd onderzoek waarin 600 nog niet eerder behandelde volwassen patiënten gedurende 144 weken behandeld werden met 245 mg tenofovirdisoproxil (n = 299) of stavudine (n = 301) in combinatie met lamivudine en efavirenz.

Klinisch onderzoek naar hepatitis B: de beoordeling van bijwerkingen uit gegevens van klinisch onderzoek naar HBV is voornamelijk gebaseerd op ervaringen uit twee dubbelblinde vergelijkende gecontroleerde onderzoeken waarin 641 volwassen patiënten met chronische hepatitis B en gecompenseerde leverziekte gedurende 48 weken werden behandeld met dagelijks 245 mg tenofovirdisoproxil (n = 426) of met dagelijks 10 mg adefovirdipivoxil (n = 215). De bijwerkingen die werden waargenomen bij voortgezette behandeling gedurende 384 weken waren consistent met het veiligheidsprofiel van tenofovirdisoproxil. Na een aanvankelijke vermindering met ongeveer -4,9 ml/min (berekend met de Cockcroft-Gault-formule) of -3,9 ml/min/1,73 m² (berekend met de MDRD-formule [*modification of diet in renal disease*]) na de eerste 4 weken behandeling was de gerapporteerde jaarlijkse vermindering van de nierfunctie sinds de uitgangssituatie bij met tenofovirdisoproxil behandelde patiënten -1,41 ml/min per jaar (berekend met de Cockcroft-Gault-formule) en -0,74 ml/min/1,73 m² per jaar (berekend met de MDRD-formule).

Patiënten met gedecompenseerde leverziekte: in een dubbelblind actief gecontroleerd onderzoek (GS-US-174-0108) waarbij volwassen patiënten gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 45) of emtricitabine plus tenofovirdisoproxil (n = 45) of entecavir (n = 22) werd het veiligheidsprofiel van tenofovirdisoproxil bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte beoordeeld.

In de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil stopte 7% van de patiënten met de behandeling als gevolg van een bijwerking; tot en met week 48 trad bij 9% van de patiënten een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl of een bevestigd serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl op; er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen tussen de gecombineerde behandelingsgroepen met tenofovir en de behandelingsgroep met entecavir. Na 168 weken kreeg 16% (7/45) van de tenofovirdisoproxilgroep, 4% (2/45) van de groep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 14% (3/22) van de entecavirgroep te maken met falen van verdraagbaarheid. Dertien procent (6/45) van de tenofovirdisoproxilgroep, 13% (6/45) van de groep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 9% (2/22) van de entecavirgroep had een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl of een bevestigd serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl.

In week 168 bedroeg het overlijdenspercentage in deze groep met gedecompenseerde leverziekte 13% (6/45) in de tenofovirdisoproxilgroep, 11% (5/45) in de groep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 14% (3/22) in de entecavirgroep. Het percentage dat hepatocellulair carcinoom kreeg, bedroeg 18% (8/45) in de tenofovirdisoproxilgroep, 7% (3/45) in de groep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 9% (2/22) in de entecavirgroep.

Bij personen met een hoge CPT-score in de uitgangssituatie was het risico op het ontwikkelen van ernstige bijwerkingen verhoogd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met lamivudineresistente chronische hepatitis B: er werden geen nieuwe bijwerkingen van tenofovirdisoproxil geïdentificeerd in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (GS-US-174-0121) waarin 280 lamivudineresistente patiënten gedurende 240 weken een behandeling kregen met tenofovirdisoproxil (n = 141) of emtricitabine/tenofovirdisoproxil (n = 139).

De bijwerkingen die vermoedelijk (of ten minste mogelijk) verband houden met de behandeling worden hierna genoemd per lichaamssysteem, orgaanklasse, en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) of zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabel 2: Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen die in verband gebracht worden met tenofovirdisoproxil op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik

Frequentie	Tenofovirdisoproxil
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	hypofosfatemie ¹
Soms:	hypokaliëmie ¹
Zelden:	lactaatacidose
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	duizeligheid
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	diarree, braken, misselijkheid
Vaak:	flatulentie
Soms:	pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	
Vaak:	verhoogde transaminasen
Zelden:	hepatische steatose, hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	uitslag
Zelden:	angio-oedeem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:</i>	
Vaak:	botmineraaldichtheid verlaagd ³
Soms:	rabdomyolyse ¹ , spierzwakte ¹
Zelden:	osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen) ^{1, 2} , myopathie ¹
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>	
Soms:	verhoogd creatinine, proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi)
Zelden:	acuut nierfalen, nierfalen, acute tubulaire necrose, nefritis (waaronder acute interstitiële nefritis) ² , nefrogene diabetes insipidus
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	asthenie

¹ Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt vanuit gegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofovirdisoproxil.

² Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd, maar niet waargenomen in gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek of het uitgebreide toegangsprogramma van tenofovirdisoproxil. De frequentie categorie werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan tenofovirdisoproxil in gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek en het uitgebreide toegangsprogramma (n = 7.319).

³ De frequentie van deze bijwerking werd geschat op basis van veiligheidsgegevens verkregen uit verschillende klinische onderzoeken met TDF bij met HBV geïnfecteerde patiënten. Zie ook rubrieken 4.4 en 5.1.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

HIV-1 en hepatitis B:

Nierfunctiestoornis

Aangezien Viread nierschade kan veroorzaken, wordt controle van de nierfunctie aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*). Over het algemeen verdween proximale niertubulopathie vanzelf of verbeterde na stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil. Bij sommige patiënten verdwenen de afnamen in creatinineklaring echter niet volledig, hoewel de behandeling met tenofovirdisoproxil werd gestopt. Patiënten met risico op een nierfunctiestoornis (zoals patiënten met renale risicofactoren in de Ausgangssituatie, voortgeschreden HIV-infectie, of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen krijgen) lopen ondanks stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Lactaatacidose

Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld met tenofovirdisoproxil in monotherapie of in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Patiënten met predisponerende factoren, zoals patiënten met gedecompenseerde leverziekte, of patiënten die gelijktijdige medicatie krijgen waarvan bekend is dat het lactaatacidose induceert, lopen een verhoogd risico op ernstige lactaatacidose tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil, met inbegrip van fatale afloop.

HIV-1:

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Immuunreacteringsyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Hepatitis B:

Exacerbaties van hepatitis tijdens de behandeling

In onderzoek onder patiënten die nog niet eerder met nucleosiden waren behandeld, kwamen tijdens de behandeling verhogingen van ALAT > 10 maal ULN (*upper limit of normal*, bovengrens van het normale bereik) en > 2 maal de uitgangswaarde voor bij 2,6% van de patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil. De verhogingen van ALAT hadden een mediane tijd tot optreden van 8 weken, verdwenen bij voortgezette behandeling en waren in de meeste gevallen geassocieerd met een afname van de virusbelasting met $\geq 2 \log_{10}$ kopieën/ml, die voorafging aan of gelijktijdig optrad met de verhoging van ALAT. Periodieke controle van de leverfunctie tijdens de behandeling wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling

Bij patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, hebben zich klinische en laboratoriumaanwijzingen van exacerbaties van hepatitis voorgedaan na het stoppen met de behandeling van HBV (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

HIV-1:

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op twee gerandomiseerde onderzoeken (onderzoek GS-US-104-0321 en GS-US-104-0352) onder 184 met HIV-1 geïnfecteerde, pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 93) of placebo/actief controlemiddel (n = 91) in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrische patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil, kwamen overeen met de bijwerkingen waargenomen in klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil bij volwassenen (zie rubrieken 4.8 *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en 5.1).

Afnamen van de BMD zijn gemeld bij pediatrische patiënten. Bij met HIV-1 geïnfecteerde adolescenten waren de BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen lager dan die waargenomen bij patiënten die placebo kregen. Bij met HIV-1 geïnfecteerde kinderen waren de BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die waren overgestapt op tenofovirdisoproxil lager dan die waargenomen bij patiënten die hun behandeling op basis van stavudine of zidovudine hadden voortgezet (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

In onderzoek GS-US-104-0352 stopten 8 van de 89 pediatrische patiënten (9,0%) die werden blootgesteld aan tenofovirdisoproxil (mediane blootstelling aan tenofovirdisoproxil 331 weken) met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met

tenofovirdisoproxil. Zeven patiënten hadden geschatte waarden voor glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) tussen 70 en 90 ml/min/1,73 m². Daarvan hadden 3 patiënten een klinisch betekenisvolle afname van geschatte GFR die verbeterde na stopzetting van tenofovirdisoproxil.

Chronische hepatitis B

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op een gerandomiseerd onderzoek (onderzoek GS-US-174-0115) onder 106 adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) met chronische hepatitis B die gedurende 72 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) of placebo (n = 54), en op een ander gerandomiseerd onderzoek (GS-US-174-0144) onder 89 patiënten met chronische hepatitis B (in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 60) of placebo (n = 29). De bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrie patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil, kwamen overeen met de bijwerkingen waargenomen in klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil bij volwassenen (zie rubrieken 4.8 *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en 5.1).

Afnames van de BMD zijn gemeld bij met HBV geïnfecteerde pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar. De BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen, waren lager dan die waargenomen bij patiënten die placebo kregen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Andere speciale patiëntgroep(en)

Patiënten met nierfunctiestoornis

Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatrie patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling

Bij HIV-patiënten met gelijktijdige HBV-infectie hebben klinisch onderzoek en laboratoriumonderzoek aanwijzingen voor hepatitis opgeleverd na stopzetting van de behandeling met tenofovirdisoproxil (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij een overdosis moet de patiënt op tekenen van toxiciteit (zie rubrieken 4.8 en 5.3) gecontroleerd worden, en waar nodig ondersteunende standaardbehandeling toegepast worden.

Behandeling

Tenofovir kan worden verwijderd door middel van hemodialyse; de mediane hemodialyseklaring van tenofovir is 134 ml/min. Het is niet bekend of tenofovir verwijderd kan worden door middel van peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik; nucleoside en nucleotide reverse transcriptase-remmers, ATC-code: J05AF07

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Tenofovirdisoproxilfumaraat is het fumaraatzout van de prodrug tenofovirdisoproxil.

Tenofovirdisoproxil wordt geabsorbeerd en omgezet in de werkzame stof tenofovir, een nucleoside-

monofosfaat (nucleotide) analoog. Daarna wordt tenofovir omgezet in de actieve metaboliet, tenofovirdifosfaat, een essentiële terminator van DNA-ketens, door constitutief tot expressie gebrachte cellulaire enzymen. Tenofovirdifosfaat heeft een intracellulaire halfwaardetijd van 10 uur in geactiveerde en van 50 uur in rustende perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's). Tenofovirdifosfaat remt HIV-1-reverse transcriptase en HBV-polymerase door directe bindingscompetitie met het natuurlijke deoxyribonucleotide-substraat en, na incorporatie in DNA, door het beëindigen van de DNA-keten. Tenofovirdifosfaat is een zwakke remmer van cellulaire polymerasen α , β en γ . In concentraties van maximaal 300 $\mu\text{mol/l}$ heeft tenofovir evenmin effect getoond op de synthese van mitochondriaal DNA of de productie van melkzuur in *in vitro* bepalingen.

Gegevens met betrekking tot HIV

Antivirale werking tegen HIV in vitro: De tenofovirconcentratie die nodig is voor 50% remming (EC_{50}) van de wild-type laboratoriumstam HIV-1_{IIIB} is 1-6 $\mu\text{mol/l}$ in lymfoïde cellijnen en 1,1 $\mu\text{mol/l}$ tegen primaire HIV-1 subtype B-isolaten in PBMC's. Tenofovir is ook werkzaam tegen HIV-1 subtypes A, C, D, E, F, G en O en tegen HIV_{BaL} in primaire monocyt/macrofaagcellen. Tenofovir is *in vitro* actief tegen HIV-2, met een EC_{50} van 4,9 $\mu\text{mol/l}$ in MT-4 cellen.

Resistentie: Stammen van HIV-1 met een verminderde gevoeligheid voor tenofovir en een K65R mutatie in reverse transcriptase werden *in vitro* en bij sommige patiënten (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid) geselecteerd. Tenofovirdisoproxil dient vermeden te worden bij reeds eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten met stammen die de K65R mutatie bevatten (zie rubriek 4.4). Bovendien is een K70E substitutie in HIV-1 reverse transcriptase door tenofovir geselecteerd, die tot een licht verminderde gevoeligheid voor tenofovir leidt.

In klinisch onderzoek onder patiënten die al eerder waren behandeld, werd de anti-HIV-werking van tenofovirdisoproxil 245 mg tegen stammen van HIV-1 met resistentie tegen nucleosideremmers bestudeerd. De resultaten geven aan dat patiënten bij wie het HIV drie of meer thymidine-analoog geassocieerde mutaties (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) tot expressie bracht, waaronder ofwel de M41L of de L210W mutatie in het reverse transcriptase, een verminderde respons vertoonden op de behandeling met tenofovirdisoproxil 245 mg.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van tenofovirdisoproxil bij reeds eerder behandelde en nog niet eerder behandelde volwassenen die geïnfecteerd zijn met HIV-1, zijn aangetoond in onderzoeken met een duur van respectievelijk 48 weken en 144 weken.

In onderzoek GS-99-907 kregen 550 eerder behandelde volwassen patiënten gedurende 24 weken placebo of 245 mg tenofovirdisoproxil. De gemiddelde uitgangswaarde van de CD4-cel-telling was 427 cellen/ mm^3 , de gemiddelde uitgangswaarde van het plasma HIV-1 RNA was 3,4 $\log_{10}$ kopieën/ml (78% van de patiënten had een virusbelasting van < 5.000 kopieën/ml), en de gemiddelde duur van eerdere HIV-behandeling 5,4 jaar. Uit genotype-analyse van HIV-isolaten van 253 patiënten bij aanvang van het onderzoek bleek 94% van de patiënten HIV-1-resistentiemutaties te hebben welke in verband gebracht werden met nucleoside reverse transcriptase-remmers, 58% had mutaties veroorzaakt door proteaseremmers, en 48% mutaties door niet-nucleoside reverse transcriptase-remmers.

In week 24 bedroeg de tijdgewogen gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de $\log_{10}$ plasma HIV-1 RNA-spiegels (DAVG_{24}) respectievelijk -0,03 $\log_{10}$ kopieën/ml en -0,61 $\log_{10}$ kopieën/ml voor de placebogroep en de groep die 245 mg tenofovirdisoproxil kreeg ($p < 0,0001$). Er werd een statistisch significant verschil ten gunste van 245 mg tenofovirdisoproxil gezien in de tijdgewogen gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in week 24 (DAVG_{24}) voor de CD4-telling (+13 cellen/ mm^3 voor 245 mg tenofovirdisoproxil *versus* -11 cellen/ mm^3 voor placebo, $p = 0,0008$). De antivirale respons op tenofovirdisoproxil hield 48 weken aan (DAVG_{48} was -0,57 $\log_{10}$ kopieën/ml, het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 of 50 kopieën/ml was 41% resp. 18%). Bij acht (2%) patiënten die met 245 mg tenofovirdisoproxil werden behandeld, ontstond de K65R mutatie binnen de eerste 48 weken.

De 144 weken durende, dubbelblinde, actief gecontroleerde fase van het onderzoek GS-99-903 bestudeerde de werkzaamheid en veiligheid van tenofoviridisoproxil 245 mg *versus* stavudine, indien gebruikt in combinatie met lamivudine en efavirenz bij met HIV-1 geïnfecteerde volwassen patiënten die nog niet eerder een antiretrovirale behandeling hebben gehad. De gemiddelde uitgangswaarde van de CD4-cel-telling was 279 cellen/mm³, de gemiddelde uitgangswaarde van het plasma HIV-1 RNA was 4,91 log₁₀ kopieën/ml, 19% van de patiënten had een symptomatische HIV-1 infectie en 18% had AIDS. Patiënten werden gestratificeerd op uitgangswaarde van HIV-1 RNA en CD4-telling. 43% van de patiënten had een uitgangswaarde voor virusbelastingen > 100.000 kopieën/ml en 39% had CD4-cel-tellingen < 200 cellen/ml.

Uit een intent-to-treat-analyse (waarin ontbrekende gegevens en wijziging van de antiretrovirale therapie (ART) als falen werden beschouwd) bleek, dat het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 kopieën/ml en 50 kopieën/ml in week 48 van de behandeling 80% resp. 76% was in de groep die tenofoviridisoproxil 245 mg kreeg, vergeleken met 84% en 80% in de groep die stavudine kreeg. In week 144 was het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 kopieën/ml en 50 kopieën/ml 71% resp. 68% in de groep die tenofoviridisoproxil 245 mg kreeg, vergeleken met 64% en 63% in de groep die stavudine kreeg.

De gemiddelde verandering van de uitgangswaarde voor HIV-1 RNA en CD4-telling in week 48 van de behandeling was vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen (-3,09 en -3,09 log₁₀ kopieën/ml; +169 en 167 cellen/mm³ in de groep met tenofoviridisoproxil 245 mg resp. groep met stavudine). In week 144 van de behandeling bleef de gemiddelde verandering van de uitgangswaarde vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen (-3,07 en -3,03 log₁₀ kopieën/ml; +263 en +283 cellen/mm³ in de groep met tenofoviridisoproxil 245 mg resp. groep met stavudine). Een consistente respons op behandeling met tenofoviridisoproxil 245 mg werd waargenomen ongeacht de uitgangswaarde van HIV-1 RNA en CD4-telling.

De K65R mutatie deed zich voor bij een iets hoger percentage patiënten in de groep met tenofoviridisoproxil dan in de actieve controlegroep (2,7% *versus* 0,7%). In alle gevallen ging resistentie tegen efavirenz of lamivudine vooraf aan de ontwikkeling van K65R of trad hiermee gelijktijdig op. Bij acht patiënten in de groep met tenofoviridisoproxil 245 mg waren K65R mutaties van het HI-virus aanwezig, waarvan 7 in de eerste 48 weken van de behandeling ontstonden en de laatste in week 96. Tot aan week 144 werd geen verdere K65R ontwikkeling waargenomen. Eén patiënt in de groep met tenofoviridisoproxil ontwikkelde de K70E substitutie in het virus. Uit zowel de genotype- als fenotype-analyse bleken er geen andere routes te zijn van resistentie tegen tenofovir.

Gegevens met betrekking tot HBV

Antivirale werking tegen HBV in vitro: de antivirale werking van tenofovir tegen HBV *in vitro* werd onderzocht in de cellijn HepG2 2.2.15. De EC₅₀-waarden voor tenofovir lagen tussen de 0,14 en 1,5 µmol/l, met CC₅₀-waarden (50% cytotoxiciteit-concentratie) van > 100 µmol/l.

Resistentie: er zijn geen HBV-mutaties vastgesteld die zijn geassocieerd met resistentie tegen tenofoviridisoproxil (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid). In celgebaseerde onderzoeken vertoonden HBV-stammen die de met resistentie tegen lamivudine en telbivudine geassocieerde mutaties rtV173L, rtL180M en rtM204I/V tot expressie brachten, een gevoeligheid voor tenofovir van 0,7 tot 3,4 maal die van wild-type virus. HBV-stammen die de met resistentie tegen entecavir geassocieerde mutaties rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V en rtM250V tot expressie brachten, vertoonden een gevoeligheid voor tenofovir van 0,6 tot 6,9 maal die van wild-type virus. HBV-stammen die de adefovir-geassocieerde resistentiemutaties rtA181V en rtN236T tot expressie brachten, vertoonden een gevoeligheid voor tenofovir van 2,9 tot 10 maal die van wild-type virus. Virussen met de mutatie rtA181T bleven gevoelig voor tenofovir, met EC₅₀-waarden van 1,5 maal die van wild-type virus.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het aantonen van het voordeel van tenofoviridisoproxil bij gecompenseerde en gedecompenseerde ziekte is gebaseerd op virologische, biochemische en serologische responsen bij volwassenen met HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve chronische hepatitis B. Onder de behandelde patiënten waren

patiënten die in de uitgangssituatie niet eerder waren behandeld, die eerder met lamivudine werden behandeld, die eerder met adefovirdipivoxil werden behandeld en patiënten met lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties. Op basis van histologische responsen is ook bij gecompenseerde patiënten een voordeel aangetoond.

Ervaring bij patiënten met gecompenseerde leverziekte in week 48 (onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103)

De resultaten over 48 weken van twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3-onderzoeken, waarin tenofoviridisoproxil werd vergeleken met adefovirdipivoxil bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte, worden hieronder in tabel 3 weergegeven. Onderzoek GS-US-174-0103 werd uitgevoerd onder 266 (gerandomiseerde en behandelde) HBeAg-positieve patiënten, terwijl onderzoek GS-US-174-0102 werd uitgevoerd onder 375 (gerandomiseerde en behandelde) patiënten die negatief waren voor HBeAg en positief voor HBeAb.

In deze beide onderzoeken was tenofoviridisoproxil significant superieur aan adefovirdipivoxil wat betreft het primaire eindpunt voor de werkzaamheid van volledige respons (gedefinieerd als HBV DNA-spiegels < 400 kopieën/ml en een verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore). Behandeling met tenofoviridisoproxil 245 mg werd ook geassocieerd met significant hogere percentages patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml wanneer werd vergeleken met behandeling met adefovirdipivoxil 10 mg. Beide behandelingen leidden tot vergelijkbare resultaten met betrekking tot de histologische respons (gedefinieerd als een verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore) in week 48 (zie tabel 3 hieronder).

In onderzoek GS-US-174-0103 had een significant hoger percentage patiënten in de tenofoviridisoproxilgroep genormaliseerde ALAT-waarden en verlies van HBsAg in week 48, vergeleken met de adefovirdipivoxilgroep (zie tabel 3 hieronder).

Tabel 3: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in week 48

Parameter	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)		Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)	
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 125	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 90
Volledige respons (%)^a	71*	49	67*	12
Histologie Histologische respons (%) ^b	72	69	74	68
Mediane afname HBV DNA t.o.v. uitgangswaarde^c (log ₁₀ kopieën/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Genormaliseerde ALAT ^d	76	77	68*	54
Serologie (%) Verlies van HBeAg/ seroconversie	n.v.t.	n.v.t.	22/21	18/18
Verlies van HBsAg/ seroconversie	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

^a Volledige respons gedefinieerd als HBV DNA-spiegels < 400 kopieën/ml en verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore.

^b Verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore.

^c Mediane verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor HBV DNA geeft alleen het verschil weer tussen de HBV DNA-uitgangswaarde en de detectielimiet (*Limit of Detection*, LOD) van de assay.

^d De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

n.v.t. = niet van toepassing.

Tenofoviridisoproxil werd geassocieerd met significant hogere percentages patiënten met niet-waarneembaar HBV DNA (< 169 kopieën/ml [< 29 IE/ml]; de limiet voor kwantificering van de Roche Cobas TaqMan HBV-assay) wanneer werd vergeleken met adefovirdipivoxil (onderzoek GS-US-174-0102 respectievelijk 91% en 56%, en onderzoek GS-US-174-0103 respectievelijk 69% en 9%).

De respons op behandeling met tenofoviridisoproxil was vergelijkbaar bij patiënten die eerder ($n = 51$) of niet eerder ($n = 375$) waren behandeld met nucleosiden en bij patiënten met normale ($n = 21$) en afwijkende ($n = 405$) uitgangswaarden voor ALAT, wanneer de onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 werden gecombineerd. Negenenveertig van de 51 reeds met nucleosiden behandelde patiënten waren eerder behandeld met lamivudine. 73% van de patiënten die eerder waren behandeld met nucleosiden en 69% van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden, bereikten volledige respons op de behandeling; 90% van de patiënten die eerder waren behandeld met nucleosiden en 88% van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden, bereikten HBV DNA-suppressie tot < 400 kopieën/ml. Alle patiënten met normale uitgangswaarden voor ALAT en 88% van de patiënten met afwijkende uitgangswaarden voor ALAT bereikten HBV DNA-suppressie tot < 400 kopieën/ml.

Ervaring van langer dan 48 weken in onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103

In onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 stapten patiënten na dubbelblinde behandeling (met óf tenofoviridisoproxil 245 mg óf adefovirdipivoxil 10 mg) gedurende 48 weken zonder onderbreking van de behandeling over op een open-label behandeling met tenofoviridisoproxil. In onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 bleven respectievelijk 77% en 61% van de patiënten tot en met week 384 aan het onderzoek deelnemen. In week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 werden bij voortgezette behandeling met tenofoviridisoproxil de virussuppressie en de biochemische en serologische responsen gehandhaafd (zie tabellen 4 en 5 hieronder).

Tabel 4: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-negatieve patiënten in week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 met open-label behandeling

	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)											
Parameter ^a	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 125					
Week	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Genormaliseerde ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologie (%) Verlies van HBeAg / seroconversie	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Verlies van HBsAg/ seroconversie	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 Gebaseerd op een *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Zowel patiënten die op enig moment vóór week 384 stopten met het onderzoek vanwege een in het protocol gedefinieerd eindpunt als patiënten die week 384 voltooiden, zijn opgenomen in de noemer.

^b 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling.

^c 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^d De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

^e 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling.

^f 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^g 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling.

^h 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

ⁱ 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling.

^j 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^k Eén patiënt in deze groep werd voor het eerst HBsAg-negatief bij het bezoek in week 240 en was op het moment van data-cut-off nog in het onderzoek opgenomen. Het verlies van HBsAg bij deze patiënt werd echter uiteindelijk bevestigd bij het volgende bezoek.

^l 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling.

^m 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

ⁿ De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofoviridisoproxil niet zijn meegeteld (KM-tenofoviridisoproxil).

^o 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling.

^p 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

n.v.t. = niet van toepassing.

Tabel 5: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-positieve patiënten in week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 met open-label behandeling

Parameter ^a	Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)											
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 90					
Week	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Genormaliseerde ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologie (%) Verlies van HBeAg/ seroconversie	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
Verlies van HBsAg / seroconversie	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 Gebaseerd op een *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Zowel patiënten die op enig moment vóór week 384 stopten met het onderzoek vanwege een in het protocol gedefinieerd eindpunt als patiënten die week 384 voltooiden, zijn opgenomen in de noemer.

^b 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling.

^c 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^d De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

^e 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling.

^f 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^g De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofoviridisoproxil zijn meegeteld (KM-ITT).

^h 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling.

ⁱ 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^j 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling.

^k 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^l De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofoviridisoproxil niet zijn meegeteld (KM-tenofoviridisoproxil).

^m 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling.

ⁿ 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^o 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling.
^p 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

Gepaarde gegevens van leverbiopten bij aanvang van het onderzoek en in week 240 waren beschikbaar voor 331/489 patiënten die in week 240 bleven deelnemen aan onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 (zie tabel 6 hieronder). Vijfennegentig procent (225/237) van de patiënten zonder cirrose bij aanvang en 99% (93/94) van de patiënten met cirrose bij aanvang vertoonden óf geen verandering, óf een verbetering van fibrose (Ishak-fibrosescore). Van de 94 patiënten met cirrose bij aanvang (Ishak-fibrosescore: 5 - 6) ondervond 26% (24) geen verandering in de Ishak-fibrosescore en ondervond 72% (68) regressie van cirrose tot week 240 met een afname van de Ishak-fibrosescore met ten minste 2 punten.

Tabel 6: Histologische respons (%) bij gecompenseerde HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in week 240, vergeleken met de uitgangswaarden

	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)		Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)	
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 90 ^d
Histologische respons ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a de patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van de histologie omvatte uitsluitend patiënten met beschikbare gegevens van leverbiopten (ontbrekend = uitgesloten) tot week 240. De respons na toevoeging van emtricitabine is uitgesloten (totaal 17 patiënten over beide onderzoeken).

^b Verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore.

^c 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door maximaal 192 weken open-label behandeling.

^d 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door maximaal 192 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

Ervaring met patiënten met gelijktijdige HIV-infectie die eerder waren behandeld met lamivudine

In een gerandomiseerd, 48 weken durend, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek met tenofoviridisoproxil 245 mg onder volwassen patiënten met gelijktijdige infectie met HIV-1 en chronische hepatitis B die eerder waren behandeld met lamivudine (onderzoek ACTG 5127) was de gemiddelde uitgangswaarde voor de serum-HBV DNA-spiegel bij de patiënten die gerandomiseerd waren naar de tenofovirgroep 9,45 log₁₀ kopieën/ml (n = 27). Behandeling met tenofoviridisoproxil 245 mg werd geassocieerd met een gemiddelde verandering van serum-HBV DNA ten opzichte van de uitgangswaarde van -5,74 log₁₀ kopieën/ml (n = 18) bij de patiënten voor wie er gegevens van week 48 waren. Bovendien had 61% van de patiënten in week 48 normale ALAT-waarden.

Ervaring met patiënten met aanhoudende virale replicatie (onderzoek GS-US-174-0106)

De werkzaamheid en veiligheid van tenofoviridisoproxil 245 mg of van tenofoviridisoproxil 245 mg plus 200 mg emtricitabine is onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (onderzoek GS-US-174-0106) onder HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve volwassen patiënten die tijdens de behandeling met adefovirdipivoxil 10 mg gedurende meer dan 24 weken een persistente viremie (HBV DNA ≥ 1.000 kopieën/ml) vertoonden. Bij aanvang was 57% van de patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil *versus* 60% van de patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsgroep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil, eerder behandeld met lamivudine. In totaal had behandeling met tenofoviridisoproxil in week 24 bij 66% (35/53) van de patiënten geleid tot HBV DNA < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml) *versus* 69% (36/52) van de patiënten behandeld met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil (p = 0,672). Daarnaast had 55% (29/53) van de patiënten behandeld met tenofoviridisoproxil niet-waarneembaar HBV DNA (< 169 kopieën/ml [< 29 IE/ml]); de limiet voor kwantificering van de Roche Cobas TaqMan HBV-assay *versus* 60% (31/52) van de patiënten behandeld met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil (p = 0,504). Vergelijkingen van de behandelingsgroepen na behandelingen langer dan 24 weken zijn moeilijk te interpreteren, omdat de onderzoekers de mogelijkheid hadden om de behandeling te intensiveren naar open-label emtricitabine plus tenofoviridisoproxil. Langdurige

onderzoeken om de voordelen/risico's van duo-therapie met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil te evalueren bij patiënten die alleen met HBV zijn geïnfecteerd, zijn nog gaande.

Ervaring met patiënten met gedecompenseerde leverziekte na 48 weken (onderzoek GS-US-174-0108)

Onderzoek GS-US-174-0108 is een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd onderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid van tenofoviridisoproxil (n = 45), emtricitabine plus tenofoviridisoproxil (n = 45) en entecavir (n = 22) bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte werd beoordeeld. In de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil hadden de patiënten in de uitgangssituatie een gemiddelde CPT-score van 7,2, een gemiddeld HBV DNA van $5,8 \log_{10}$ kopieën/ml en een gemiddelde serum-ALAT-waarde van 61 E/l. In de uitgangssituatie was 42% (19/45) van de patiënten eerder minimaal 6 maanden met lamivudine behandeld, 20% (9/45) van de patiënten was eerder met adefovirdipivoxil behandeld en 9 van de 45 patiënten (20%) hadden lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties. De co-primaire eindpunten voor de veiligheid waren stoppen met de behandeling als gevolg van een bijwerking en een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl of een bevestigd serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl.

Bij patiënten met een CPT-score ≤ 9 bereikte 74% (29/39) van de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil en 94% (33/35) van de behandelingsgroep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil na 48 weken behandeling een HBV DNA < 400 kopieën/ml.

In het algemeen zijn de uit dit onderzoek afkomstige gegevens te beperkt om definitieve conclusies te trekken over de vergelijking van emtricitabine plus tenofoviridisoproxil *versus* tenofoviridisoproxil (zie tabel 7 hieronder).

Tabel 7: Parameters voor veiligheid en werkzaamheid bij gedecompenseerde patiënten in week 48

Parameter	Onderzoek 174-0108		
	Tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg of 1 mg) n = 22
Falen van verdraagbaarheid (permanent stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel als gevolg van een tijdens de behandeling opgetreden bijwerking) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl vanaf de uitgangssituatie of een bevestigd serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 kopieën/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) Normale ALAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 punten daling van de CPT-score vanaf de uitgangssituatie n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Gemiddelde verandering van de CPT-score vanaf de uitgangssituatie	-0,8	-0,9	-1,3
Gemiddelde verandering van de MELD-score vanaf de	-1,8	-2,3	-2,6

Parameter	Onderzoek 174-0108		
	Tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg of 1 mg) n = 22
uitgangssituatie			

^a p-waarde die de gecombineerde groepen met tenofovir vergelijkt *versus* de entecavir-groep = 0,622,

^b p-waarde die de gecombineerde groepen met tenofovir vergelijkt *versus* de entecavir-groep = 1,000.

Ervaring na meer dan 48 weken in onderzoek GS-US-174-0108

Op basis van een *non-completer/switch = failure analysis* bereikte 50% (21/42) van de patiënten die tenofovirdisoproxil, 76% (28/37) van de patiënten die emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 52% (11/21) van de patiënten die entecavir kregen, HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 168.

Ervaring bij patiënten met lamivudineresistent HBV na 240 weken (onderzoek GS-US-174-0121)

De werkzaamheid en veiligheid van 245 mg tenofovirdisoproxil werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (GS-US-174-0121) bij HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten (n = 280) met gecompenseerde leverziekte, viremie (HBV DNA $\geq$ 1.000 IE/ml), en genotypisch aangetoonde lamivudineresistentie (rtM204I/V +/- rtL180M). Slechts vijf patiënten hadden in de uitgangssituatie adefovir-geassocieerde resistentiemutaties. Honderdeenveertig en 139 volwassen patiënten werden gerandomiseerd naar een behandelingsgroep met respectievelijk tenofovirdisoproxil en emtricitabine plus tenofovirdisoproxil. De demografische gegevens in de uitgangssituatie waren vergelijkbaar voor beide behandelingsgroepen: bij aanvang was respectievelijk 52,5% van de patiënten HBeAg-negatief, 47,5% HBeAg-positief, de gemiddelde HBV DNA-spiegel was 6,5 log₁₀ kopieën/ml en de gemiddelde ALAT was 79 E/l.

Na een behandeling van 240 weken hadden 117 van de 141 patiënten (83%) die gerandomiseerd waren naar tenofovirdisoproxil HBV DNA < 400 kopieën/ml en 51 van 79 patiënten (65%) hadden ALAT-normalisatie. Na een behandeling van 240 weken met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil hadden 115 van de 139 patiënten (83%) HBV DNA < 400 kopieën/ml en 59 van 83 patiënten (71%) hadden ALAT-normalisatie. Van de HBeAg-positieve patiënten die gerandomiseerd waren naar tenofovirdisoproxil hadden 16 van 65 patiënten (25%) verlies van HBeAg en 8 van 65 patiënten (12%) hadden anti-HBe-seroconversie tot en met week 240. Bij de HBeAg-positieve patiënten die gerandomiseerd waren naar emtricitabine plus tenofovirdisoproxil hadden 13 van 68 patiënten (19%) verlies van HBeAg en 7 van 68 patiënten (10%) hadden anti-HBe-seroconversie tot en met week 240. Twee patiënten die gerandomiseerd waren naar tenofovirdisoproxil hadden verlies van HBsAg tegen week 240, maar geen seroconversie tot anti-HBs. Vijf patiënten die gerandomiseerd waren naar emtricitabine plus tenofovirdisoproxil hadden verlies van HBsAg, waarbij 2 van deze 5 patiënten seroconversie tot anti-HBs hadden.

Klinische resistentie

Vierhonderdzesentwintig HBeAg-negatieve (GS-US-174-0102, n = 250) en HBeAg-positieve (GS-US-174-0103, n = 176) patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil en vervolgens waren overgestapt op open-label behandeling met tenofovirdisoproxil, werden geëvalueerd met betrekking tot genotypische veranderingen in HBV-polymerase ten opzichte van de uitgangswaarde. Genotypische evaluaties die werden uitgevoerd voor alle patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) en 384 (n = 2) van de groep met monotherapie met tenofovirdisoproxil lieten zien dat er geen mutaties hebben plaatsgevonden die werden geassocieerd met resistentie tegen tenofovirdisoproxil.

Tweehonderdvijftien HBeAg-negatieve (GS-US-174-0102, n = 125) en HBeAg-positieve (GS-US-174-0103, n = 90) patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil en vervolgens waren overgestapt op open-label behandeling met tenofovirdisoproxil, werden geëvalueerd met betrekking tot genotypische veranderingen in HBV-polymerase ten opzichte van de uitgangswaarde. Genotypische evaluaties die werden uitgevoerd voor alle patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) en 384 (n = 2) van de groep met monotherapie met

tenofoviridisoproxil lieten zien dat er geen mutaties hebben plaatsgevonden die werden geassocieerd met resistentie tegen tenofoviridisoproxil.

In onderzoek GS-US-174-0108 ontvingen 45 patiënten (inclusief 9 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties hadden) gedurende maximaal 168 weken tenofoviridisoproxil. Genotypische gegevens over gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) waren beschikbaar voor 6 van de 8 patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48. Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil. Voor 5 patiënten in de tenofoviridisoproxilgroep werd een genotype-analyse uitgevoerd na week 48. Bij geen enkele patiënt werden aminozuursubstituties aangetroffen die in verband worden gebracht met resistentie tegen tenofoviridisoproxil.

In onderzoek GS-US-174-0121 kregen 141 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiesubstituties hadden, gedurende maximaal 240 weken tenofoviridisoproxil. Cumulatief waren er 4 patiënten die een viremische episode (HBV DNA > 400 kopieën/ml) hadden bij hun laatste tijdstip op tenofoviridisoproxil. Van deze patiënten waren sequentiegegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) voor 2 van de 4 patiënten beschikbaar. Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil.

In een pediatrisch onderzoek (GS-US-174-0115) ontvingen 52 patiënten (inclusief 6 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiemutaties hadden) eerst gedurende maximaal 72 weken geblindeerde behandeling met tenofoviridisoproxil, waarna 51/52 patiënten overstapten op open-label behandeling met tenofoviridisoproxil (tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep). Genotypische evaluaties werden uitgevoerd bij alle patiënten in deze groep met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 6), week 72 (n = 5), week 96 (n = 4), week 144 (n = 2) en week 192 (n = 3). Vierenvijftig patiënten (inclusief 2 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiemutaties hadden) ontvingen eerst gedurende 72 weken geblindeerde behandeling met placebo, en 52/54 patiënten kregen daarna tenofoviridisoproxil (PLB-tenofoviridisoproxil-groep). Genotypische evaluaties werden uitgevoerd bij alle patiënten in deze groep met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 96 (n = 17), week 144 (n = 7) en week 192 (n = 8). Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil.

In een pediatrisch onderzoek (GS-US-174-0144) waren van patiënten die geblindeerd tenofoviridisoproxil kregen, genotypische gegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) beschikbaar voor 9 van de 10 patiënten in week 48 die een plasma-HBV DNA > 400 kopieën/ml hadden. Genotypische gegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) van patiënten die waren overgestapt op open-label tenofoviridisoproxil van geblindeerd tenofoviridisoproxil (tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep) of van placebo (PLB-tenofoviridisoproxil-groep) na een geblindeerde behandeling van minimaal 48 weken waren beschikbaar voor 12 van de 16 patiënten in week 96, 4 van de 6 patiënten in week 144 en 4 van de 4 patiënten in week 192 die een plasma-HBV DNA > 400 kopieën/ml hadden. In deze isolaten werden tot week 48, 96, 144 of 192 geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil.

Pediatrische patiënten

HIV-1: in onderzoek GS-US-104-0321 werden 87 eerder behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar gedurende 48 weken behandeld met tenofoviridisoproxil (n = 45) of placebo (n = 42) in combinatie met een geoptimaliseerde basisbehandeling (*optimised background regimen, OBR*). Als gevolg van de beperkingen van het onderzoek werd op basis van de plasma HIV-1 RNA-spiegels in week 24 niet aangetoond dat tenofoviridisoproxil voordelen biedt ten opzichte van placebo. Voor adolescente patiënten worden evenwel voordelen verwacht op basis van extrapolatie van de gegevens van volwassenen en vergelijkende farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten die een behandeling kregen met tenofovirdisoproxil of placebo bedroegen de uitgangswaarden van de gemiddelde BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -1,004 en -0,809 en van de gemiddelde BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,866 en -0,584. De gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de dubbelblinde fase) bedroegen voor de BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -0,215 en -0,165 en voor de BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,254 en -0,179 voor de tenofovirdisoproxilgroep en de placebogroep. Het gemiddelde percentage waarmee de BMD toenam, was in de tenofovirdisoproxilgroep lager dan in de placebogroep. In week 48 vertoonden zes adolescenten in de tenofovirdisoproxilgroep en één adolescent in de placebogroep een significante afname van de BMD van de lumbale wervelkolom (gedefinieerd als > 4% afname). Bij de 28 patiënten die gedurende 96 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil namen de BMD Z-scores af met -0,341 voor de lumbale wervelkolom en met -0,458 voor het hele lichaam.

In onderzoek GS-US-104-0352 werden 97 eerder behandelde patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar met stabiele, virologische onderdrukking onder een behandeling op basis van stavudine of zidovudine gerandomiseerd naar ofwel vervanging van stavudine of zidovudine door tenofovirdisoproxil (n = 48) ofwel voortzetting van hun oorspronkelijke behandeling (n = 49) gedurende 48 weken. In week 48 had 83% van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 92% van de patiënten in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine een HIV-1 RNA-spiegel van < 400 kopieën/ml. Het verschil in aantal patiënten dat in week 48 een concentratie van < 400 kopieën/ml gehandhaafd had, werd hoofdzakelijk beïnvloed door het hogere aantal stopzettingen in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil. Wanneer ontbrekende gegevens werden weggelaten, had 91% van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 94% van de patiënten in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine een HIV-1 RNA-spiegel van < 400 kopieën/ml in week 48.

Afnamen van de BMD zijn gemeld bij pediatrische patiënten. Bij patiënten die een behandeling kregen met tenofovirdisoproxil, of stavudine of zidovudine, bedroegen de uitgangswaarden van de gemiddelde BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -1,034 en -0,498 en van de gemiddelde BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,471 en -0,386. De gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de gerandomiseerde fase) bedroegen voor de BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk 0,032 en 0,087 en voor de BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,184 en -0,027 voor de tenofovirdisoproxilgroep en de stavudine- of zidovudinegroep. Het gemiddelde percentage waarmee het bot van de lumbale wervelkolom was toegenomen in week 48, was in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil vergelijkbaar met dat in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine. De toename van het bot van het hele lichaam was lager in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil dan in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine. Eén patiënt behandeld met tenofovirdisoproxil en geen enkele patiënt behandeld met stavudine of zidovudine had een significante (> 4%) afname van BMD van de lumbale wervelkolom in week 48. BMD Z-scores namen met -0,012 af voor de lumbale wervelkolom en met -0,338 voor het hele lichaam bij de 64 patiënten die gedurende 96 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil. BMD Z-scores werden niet gecorrigeerd voor lengte en gewicht.

In onderzoek GS-US-104-0352 stopten 8 van de 89 pediatrische patiënten (9,0%) die werden blootgesteld aan tenofovirdisoproxil met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofovirdisoproxil (mediane blootstelling aan tenofovirdisoproxil 331 weken).

Chronische hepatitis B: in onderzoek GS-US-174-0115 werden 106 HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met chronische HBV-infectie (HBV DNA $\geq 10^5$ kopieën/ml, verhoogde serum-ALAT-spiegels [$\geq 2 \times$ ULN] of een voorgeschiedenis van verhoogde serum-ALAT-spiegels in de afgelopen 24 maanden) gedurende 72 weken behandeld met tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) of placebo (n = 54). Patiënten mochten niet eerder zijn behandeld met tenofovirdisoproxil, maar mochten wel een behandeling op basis van interferon hebben ontvangen (> 6 maanden vóór de screening) of een andere orale anti-HBV nucleosiden-/nucleotidenbehandeling zonder tenofovirdisoproxil (> 16 weken vóór de screening). In week 72 had in totaal 88% (46/52) van

de patiënten in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil en 0% (0/54) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml. Vierenzeventig procent (26/35) van de patiënten in de tenofoviridisoproxilgroep had in week 72 genormaliseerde ALAT-spiegels, vergeleken met 31% (13/42) in de placebogroep. De respons op behandeling met tenofoviridisoproxil was vergelijkbaar bij patiënten die niet eerder (n = 20) en wel eerder (n = 32) met nucleosiden/nucleotiden waren behandeld, inclusief de lamivudineresistente patiënten (n = 6). Vijfennegentig procent van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden, 84% van de patiënten die wel eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden en 83% van de lamivudineresistente patiënten bereikte in week 72 HBV DNA < 400 kopieën/ml. Eenendertig van de 32 patiënten die wel eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden, waren eerder behandeld met lamivudine. In week 72 had 96% (27/28) van de immuunactieve patiënten (HBV DNA $\geq 10^5$ kopieën/ml, serum-ALAT > 1,5 $\times$ ULN) in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil en 0% (0/32) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml. Vijfenzeventig procent (21/28) van de immuunactieve patiënten in de tenofoviridisoproxilgroep had in week 72 normale ALAT-spiegels, vergeleken met 34% (11/32) in de placebogroep.

Na 72 weken geblindeerde, gerandomiseerde behandeling kon elke patiënt overstappen op open-label behandeling met tenofoviridisoproxil tot week 192. Na week 72 bleef de virologische onderdrukking gehandhaafd bij de patiënten die dubbelblind tenofoviridisoproxil gevolgd door open-label tenofoviridisoproxil ontvingen (tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep): 86,5% (45/52) van de patiënten in de tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Onder de patiënten die placebo kregen tijdens de dubbelblinde periode, steeg het percentage patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml sterk nadat zij begonnen met open-label behandeling met tenofoviridisoproxil (PLB-tenofoviridisoproxil-groep): 74,1% (40/54) van de patiënten in de PLB-tenofoviridisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Het percentage patiënten met ALAT-normalisatie in week 192 in de tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep was 75,8% (25/33) onder de patiënten die in de uitgangssituatie HBeAg-positief waren, en 100,0% (2 van 2 patiënten) onder de patiënten die in de uitgangssituatie HBeAg-negatief waren. Bij vergelijkbare percentages patiënten in de tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep en PLB-tenofoviridisoproxil-groep (respectievelijk 37,5% en 41,7%) was sprake van seroconversie naar anti-HBe tot en met week 192.

Gegevens over de botmineraaldichtheid (BMD) uit onderzoek GS-US-174-0115 zijn samengevat in tabel 8:

Tabel 8: Beoordeling botmineraaldichtheid in de uitgangssituatie, week 72 en week 192

	Uitgangssituatie		Week 72		Week 192	
	Tenofovir-disoproxil-tenofoviridisoproxil	PLB-tenofoviridisoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofoviridisoproxil	PLB-tenofoviridisoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofoviridisoproxil	PLB-tenofoviridisoproxil
Gemiddelde (SD) BMD Z-score lumbale wervelkolom ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie ^a	n.v.t.	n.v.t.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Gemiddelde (SD) BMD Z-score hele lichaam ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score hele lichaam vanaf uitgangssituatie ^a	n.v.t.	n.v.t.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)

	Uitgangssituatie		Week 72		Week 192	
	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil
Ten minste 6% afname van de BMD in de lumbale wervelkolom ^b	n.v.t.	n.v.t.	1,9% (1 patiënt)	0%	3,8% (2 patiënten)	3,7% (2 patiënten)
Ten minste 6% afname van de BMD in het hele lichaam ^b	n.v.t.	n.v.t.	0%	0%	0%	1,9% (1 patiënt)
Gemiddelde % toename BMD in de lumbale wervelkolom	n.v.t.	n.v.t.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Gemiddelde % toename BMD in het hele lichaam	n.v.t.	n.v.t.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

n.v.t. = Niet van toepassing

^a BMD Z-scores niet gecorrigeerd voor lengte en gewicht

^b Primair veiligheidseindpunt tot en met week 72

In onderzoek GS-US-174-0144 werden 89 HBeAg-negatieve en -positieve patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar met chronische hepatitis B gedurende 48 weken behandeld met eenmaal daags tenofovir-disoproxil 6,5 mg/kg tot een maximumdosis van 245 mg (n = 60) of placebo (n = 29). Bij de screening mochten patiënten niet eerder zijn behandeld met tenofovir-disoproxil en moesten ze HBV DNA > 10⁵ kopieën/ml (~ 4,2 log₁₀ IE/ml) en ALAT > 1,5 × de bovengrens van het normale bereik (ULN) hebben. In week 48 had 77% (46/60) van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovir-disoproxil en 7% (2/29) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). Zesenzestig procent (38/58) van de patiënten in de tenofovir-disoproxilgroep had in week 48 genormaliseerde ALAT-spiegels, vergeleken met 15% (4/27) in de placebogroep. Vijfentwintig procent (14/56) van de patiënten in de tenofovir-disoproxilgroep en 24% (7/29) van de patiënten in de placebogroep bereikten in week 48 HBeAg-seroconversie.

De respons op behandeling met tenofovir-disoproxil was vergelijkbaar bij niet eerder en wel eerder behandelde patiënten: 76% (38/50) van de niet eerder behandelde patiënten en 80% (8/10) van de wel eerder behandelde patiënten bereikten in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). De respons op behandeling met tenofovir-disoproxil was ook vergelijkbaar bij patiënten die HBeAg-negatief waren, vergeleken met degenen die in de uitgangssituatie HBeAg-positief waren: 77% (43/56) van de HBeAg-positieve en 75,0% (3/4) van de HBeAg-negatieve patiënten bereikten in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). De verdeling van HBV-genotypes in de uitgangssituatie was vergelijkbaar tussen de tenofovir-disoproxil- en placebogroepen. De meeste patiënten hadden genotype C (43,8%) of D (41,6%), terwijl genotypes A en B in een lagere en vergelijkbare frequentie voorkwamen (elk 6,7%). Slechts 1 patiënt gerandomiseerd naar de tenofovir-disoproxilgroep had genotype E in de uitgangssituatie. In het algemeen was de respons op behandeling met tenofovir-disoproxil vergelijkbaar voor genotypes A, B, C en E (75-100% van de patiënten bereikte in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml [69 IE/ml]), maar was het responspercentage bij patiënten met genotype D-infectie lager (55%).

Na een geblindeerde, gerandomiseerde behandeling van minimaal 48 weken kon elke patiënt overstappen op open-label behandeling met tenofovir-disoproxil tot week 192. Na week 48 bleef de virologische onderdrukking gehandhaafd bij de patiënten die dubbelblind tenofovir-disoproxil gevolgd door open-label tenofovir-disoproxil kregen (tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil-groep): 83,3% (50/60) van de patiënten in de tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml) in week 192. Onder de patiënten die placebo kregen tijdens de dubbelblinde periode, steeg het percentage patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml sterk nadat zij behandeling kregen met open-label tenofovir-disoproxil (PLB-tenofovir-disoproxil-groep): 62,1% (18/29) van de patiënten in de PLB-tenofovir-disoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Het percentage patiënten met ALAT-normalisatie in week 192 in de tenofovir-disoproxil-

tenofovir-disoproxil-groep en PLB-tenofovir-disoproxil-groep was respectievelijk 79,3% en 59,3% (op basis van criteria van het centraal laboratorium). Bij vergelijkbare percentages patiënten in de tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil-groep en PLB-tenofovir-disoproxil-groep (respectievelijk 33,9% en 34,5%) was sprake geweest van HBeAg-seroconversie tot en met week 192. Bij geen van de patiënten in beide behandelingsgroepen was sprake geweest van HBsAg-seroconversie in week 192. De responspercentages op behandeling met tenofovir-disoproxil in week 192 werden voor alle genotypen A, B en C (80-100%) in de tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil-groep gehandhaafd. In week 192 werd bij patiënten met genotype D-infectie (77%) nog steeds een lager responspercentage waargenomen, maar met een verbetering vergeleken met de resultaten van week 48 (55%).

Gegevens over de botmineraaldichtheid (BMD) uit onderzoek GS-US-174-0144 zijn samengevat in tabel 9:

Tabel 9: Beoordeling botmineraaldichtheid in de uitgangssituatie, week 48 en week 192

	Uitgangssituatie		Week 48		Week 192	
	Tenofovir-disoproxil	PLB	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil
Gemiddelde (SD) BMD Z-score lumbale wervelkolom	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Gemiddelde (SD) BMD Z-score hele lichaam	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score hele lichaam vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Cumulatieve incidentie $\geq$ 4% afname in BMD ^a in de lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Cumulatieve incidentie $\geq$ 4% afname in BMD ^a in het hele lichaam vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	6,7%	0%	6,7%	0%
Gemiddelde % toename BMD in de lumbale wervelkolom	n.v.t.	n.v.t.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Gemiddelde % toename BMD in het hele lichaam	n.v.t.	n.v.t.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

n.v.t. = Niet van toepassing

^a Na week 48 waren er geen extra patiënten met $\geq$ 4% afnames in BMD

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Viread in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met HIV en chronische hepatitis B (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tenofovirdisoproxil is een in water oplosbare ester-prodrug die *in vivo* snel wordt omgezet in tenofovir en formaldehyde.

Tenofovir wordt intracellulair omgezet in tenofovirmonofosfaat en de werkzame stof tenofovirdifosfaat.

Absorptie

Na orale toediening van tenofovirdisoproxil aan met HIV geïnfecteerde patiënten wordt tenofovirdisoproxil snel geabsorbeerd en omgezet in tenofovir. Toediening van meerdere doses tenofovirdisoproxil met een maaltijd aan patiënten met een HIV-infectie resulteerde in gemiddelde (%CV) tenofovir C_{max} -, AUC- en C_{min} -waarden van respectievelijk 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml en 64,4 (39,4%) ng/ml. De maximale tenofovirconcentratie in serum werd bij nuchtere patiënten binnen één uur bereikt en bij patiënten die de tabletten met voedsel innamen binnen twee uur. Bij nuchtere patiënten was de orale biobeschikbaarheid van tenofovir in tenofovirdisoproxil ongeveer 25%. Toediening van tenofovirdisoproxil met een vetrijke maaltijd verhoogde de orale biobeschikbaarheid, met een verhoging van de tenofovir AUC van ongeveer 40% en van de C_{max} met ongeveer 14%. Na de eerste dosis tenofovirdisoproxil bij patiënten die een maaltijd hadden gebruikt, liepen de mediane C_{max} -waarden in serum uiteen van 213 tot 375 ng/ml. Toediening van tenofovirdisoproxil met een lichte maaltijd had echter geen significant effect op de farmacokinetiek van tenofovir.

Distributie

Na intraveneuze toediening werd het steady-state volume van verdeling van tenofovir geschat op ca. 800 ml/kg. Na orale toediening van tenofovirdisoproxil wordt tenofovir verdeeld over de meeste weefsels, waarbij de hoogste concentraties zich voordoen in de nier, lever en de intestinale inhoud (preklinisch onderzoek). De *in vitro* proteïnebinding van tenofovir aan plasma- of serumproteïne was minder dan respectievelijk 0,7 en 7,2%, bij een tenofovirconcentratie van 0,01 tot 25 µg/ml.

Biotransformatie

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat tenofovirdisoproxil noch tenofovir substraten zijn voor de CYP450-enzymen. Bovendien, bij concentraties die aanzienlijk hoger waren (ca. 300 keer) dan die die *in vivo* zijn waargenomen, remde tenofovir geen *in vitro* geneesmiddelmetabolisme dat werd gemedieerd door een van de belangrijkste humane CYP450-isoformen die zijn betrokken bij geneesmiddelbiotransformatie (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 of CYP1A1/2). Tenofovirdisoproxil in een concentratie van 100 µmol/l had op geen van de CYP450-isoformen effect, behalve CYP1A1/2, waar een kleine (6%) maar statistisch significante verlaging in metabolisme van CYP1A1/2 substraat werd opgemerkt. Op basis van deze gegevens is het niet waarschijnlijk dat klinisch significante interacties zullen optreden waarbij tenofovirdisoproxil en geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP450 zijn betrokken.

Eliminatie

Tenofovir wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, zowel door filtratie als door actief tubulair transport, waarbij ca. 70-80% van de dosis onveranderd uitgescheiden wordt in urine na intraveneuze toediening. De totale klaring is geschat op ca. 230 ml/h/kg (ca. 300 ml/min). De nierklaring is geschat op ca. 160 ml/h/kg (ca. 210 ml/min); dit is boven de glomerulusfiltratiesnelheid. Dit wijst erop, dat actieve tubulaire secretie een belangrijk deel vormt van de eliminatie van tenofovir. Na orale toediening is de terminale halfwaardetijd van tenofovir ca. 12 tot 18 uur.

In onderzoeken is vastgesteld dat de route van actieve tubulaire secretie van tenofovir via influx in proximale tubulaire cellen door de *human organic anion transporters* (hOAT) 1 en 3 en efflux in de urine door het *multidrug resistant protein 4* (MRP 4) loopt.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van tenofovir is onafhankelijk van de dosis tenofovirdisoproxil in het dosisbereik van 75 tot 600 mg, en werd niet beïnvloed door herhaalde dosering op ongeacht welk dosisniveau.

Geslacht

Beperkte gegevens over de farmacokinetiek van tenofovir bij vrouwen wijzen niet op een groot geslachtseffect.

Etniciteit

De farmacokinetiek is niet specifiek onderzocht bij verschillende etnische groepen.

Pediatrische patiënten

HIV-1: de steady-state farmacokinetiek van tenofovir werd beoordeeld bij 8 met HIV-1 geïnfecteerde, adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) met een lichaamsgewicht van ≥ 35 kg en bij 23 met HIV-1 geïnfecteerde kinderen in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar (zie tabel 10 hieronder). De blootstelling aan tenofovir die werd bereikt bij deze pediatrische patiënten die dagelijkse orale doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen of 6,5 mg/kg lichaamsgewicht tenofovirdisoproxil tot een maximumdosis van 245 mg, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij volwassenen die eenmaal daagse doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

Tabel 10: Gemiddelde ($\pm$ SD) farmacokinetische parameters van tenofovir volgens leeftijdsgroep voor pediatrische patiënten

Dosis en preparaat	245 mg filmomhulde tablet 12 tot < 18 jaar (n = 8)	6,5 mg/kg granules 2 tot < 12 jaar (n = 23)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$0,38 \pm 0,13$	$0,24 \pm 0,13$
AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$3,39 \pm 1,22$	$2,59 \pm 1,06$

Chronische hepatitis B: de steady-state blootstelling aan tenofovir bij met HBV geïnfecteerde adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) die een dagelijkse orale dosis tenofovirdisoproxil 245 mg kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij volwassenen die eenmaal daagse doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

De blootstelling aan tenofovir bij met HBV geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar die een dagelijkse orale dosis tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg lichaamsgewicht (tablet of granules) tot een maximumdosis van 245 mg kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar die een eenmaal daagse dosis tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg tot een maximumdosis van tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Nierfunctiestoornis

Farmacokinetische parameters van tenofovir werden vastgesteld na toediening van één enkele dosis tenofovirdisoproxil 245 mg aan 40 volwassen patiënten die niet met HIV en niet met HBV geïnfecteerd waren, met verschillende maten van nierfunctiestoornis die gedefinieerd werden volgens de uitgangswaarde van de creatinineklaring (CrCl) (normale nierfunctie indien $\text{CrCl} > 80$ ml/min; lichte nierfunctiestoornis met $\text{CrCl} = 50\text{--}79$ ml/min; matig-ernstige nierfunctiestoornis met $\text{CrCl} = 30\text{--}49$ ml/min en ernstige nierfunctiestoornis met $\text{CrCl} = 10\text{--}29$ ml/min). Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie nam de gemiddelde (%CV) tenofovir-blootstelling toe van 2.185 (12%) ng·h/ml bij personen met $\text{CrCl} > 80$ ml/min tot 3.064 (30%) ng·h/ml resp. 6.009 (42%) ng·h/ml resp. 15.985 (45%) ng·h/ml bij patiënten met een lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis.

De farmacokinetische gegevens van tenofovir bij volwassen non-hemodialysepatiënten met een creatinineklaring < 10 ml/min en bij patiënten met ESRD die behandeld worden met peritoneale of andere vormen van dialyse, zijn niet onderzocht.

De farmacokinetiek van tenofovir bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor dosisaanbevelingen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverfunctiestoornis

Aan niet met HIV en niet met HBV geïnfecteerde volwassen patiënten met een verschillende mate van leverfunctiestoornis gedefinieerd volgens de Child-Pugh-Turcotte (CPT)-classificatie werd één enkele dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil toegediend. De farmacokinetiek van tenofovir veranderde bij personen met een leverfunctiestoornis niet substantieel, wat erop duidt dat er bij deze personen geen dosisaanpassing noodzakelijk is. De gemiddelde (%CV) tenofovir C_{max} - en $AUC_{0-\infty}$ -waarden waren bij personen met een normale leverfunctie respectievelijk 223 (34,8%) ng/ml en 2.050 (50,8%) ng·h/ml in vergelijking met 289 (46,0%) ng/ml en 2.310 (43,5%) ng·h/ml bij personen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis en 305 (24,8%) ng/ml en 2.740 (44,0%) ng·h/ml bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis.

Intracellulaire farmacokinetiek

In non-proliferatieve menselijke perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's) werd een halfwaardetijd van tenofovirdifosfaat aangetoond van ca. 50 uur, terwijl in met fytohemagglutinine gestimuleerde PBMC's een halfwaardetijd aangetoond werd van ca. 10 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie duidt niet op een speciaal risico voor mensen. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met ratten, honden en apen, met blootstellingsniveaus die hoger dan of even hoog als klinische blootstellingsniveaus waren, zijn onder meer nier- en bottoxiciteit en een afname van de serumfosfaatconcentratie gevonden, hetgeen relevant zou kunnen zijn voor klinische doeleinden. Bottoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een verlaagde botmineraaldichtheid (BMD) (ratten en honden). Bottoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen ≥ 5 maal de blootstelling bij pediatrische of volwassen patiënten; bottoxiciteit trad bij juveniele, geïnfecteerde apen op bij zeer hoge blootstellingen na subcutane toediening (≥ 40 maal de blootstelling bij patiënten). De bevindingen in onderzoeken bij ratten en apen gaven aan dat er een substantie-afhankelijke vermindering van intestinale absorptie van fosfaat met mogelijk secundaire verlaging van de BMD was.

Genotoxiciteitsonderzoek toonde positieve resultaten in de *in vitro* muislymfoomtest, twijfelachtige resultaten bij een van de stammen die gebruikt werden in de Ames-test, en zwak positieve resultaten in een UDS-test bij primaire hepatocyten van de rat. De resultaten waren echter negatief in een *in vivo* muisbeenmerg-micronucleus-test.

Onderzoek naar orale carcinogeniteit bij ratten en muizen duidde alleen op een lage incidentie van duodenumtumoren bij een extreem hoge dosis bij muizen. Het is onwaarschijnlijk dat deze tumoren relevant zijn voor mensen.

Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, zwangerschaps- of foetale parameters. Tenofovirdisoproxil verminderde echter de *viability index* en het gewicht van de jongen in peri-/postnatale toxiciteitsonderzoeken bij toxische doses voor het moederdier.

Environmental Risk Assessment (ERA)

De werkzame stof tenofovirdisoproxil en zijn belangrijkste metabolieten zijn persistent in het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose-natrium
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat (E572)
Microkristallijne cellulose (E460)
Zetmeel (pregegelatiniseerd)

Filmomhulling

Glyceroltriacetaat (E1518)
Hypromellose (E464)
Lactosemonohydraat
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen, met 30 filmomhulde tabletten en een silicagel droogmiddel.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 filmomhulde tabletten en dozen met 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/200/008
EU/1/01/200/009

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 februari 2002

Datum van laatste verlenging: 14 december 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viread 245 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 245 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 156 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Lichtblauwe, amandelvormige, filmomhulde tabletten met een afmeting van 16,8 mm x 10,3 mm, met aan de ene kant gegraveerd "GILEAD" en "4331" en aan de andere kant "300".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

HIV-1-infectie

Viread 245 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen.

Bij volwassenen is het bewijs dat Viread bij HIV-1-infectie baat geeft, gebaseerd op resultaten van één onderzoek onder nog niet eerder behandelde patiënten, waaronder patiënten met een hoge virusbelasting (> 100.000 kopieën/ml) en onderzoeken onder patiënten die al eerder werden behandeld met antiretrovirale middelen en die in een vroeg stadium niet meer op behandeling reageerden (< 10.000 kopieën/ml, waarbij het merendeel van de patiënten < 5.000 kopieën/ml heeft) en waarin Viread werd toegevoegd aan een stabiele basisbehandeling (voornamelijk tri-therapie).

Viread 245 mg filmomhulde tabletten zijn ook geïndiceerd voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde adolescenten, met NRTI-resistentie of toxiciteiten die het gebruik van eerstelijns geneesmiddelen uitsluiten, in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar.

De keuze voor het gebruik van Viread voor de behandeling van patiënten met HIV-1-infectie die reeds eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld, dient te zijn gebaseerd op individuele tests op virale resistentie en/of de behandelingsanamnese van de patiënt.

Hepatitis B-infectie

Viread 245 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij volwassenen met:

- gecompenseerde leverziekte, met aangetoonde actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serum-alanineaminotransferase (ALAT)-spiegels en histologisch aangetoonde actieve ontsteking en/of fibrose (zie rubriek 5.1).
- aangetoond lamivudineresistent hepatitis B-virus (zie rubrieken 4.8 en 5.1).
- gedecompenseerde leverziekte (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Viread 245 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met:

- gecompenseerde leverziekte en aangetoonde immuun-actieve ziekte, d.w.z. actieve virale replicatie en aanhoudend verhoogde serum-ALAT-spiegels, of histologisch aangetoonde matige tot ernstige ontsteking en/of fibrose. Met betrekking tot de beslissing om de behandeling te starten bij pediatrische patiënten, zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties en/of behandeling van chronische hepatitis B.

Dosering

HIV-1 en chronische hepatitis B

Volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met een gewicht van ≥ 35 kg:

De aanbevolen dosis Viread voor de behandeling van HIV of chronische hepatitis B is 245 mg (één tablet) eenmaal daags oraal in te nemen met voedsel.

Viread is ook verkrijgbaar als 33 mg/g granules voor de behandeling van HIV-1-infecties en chronische hepatitis B bij volwassenen of adolescenten voor wie een vaste toedieningsvorm niet geschikt is.

De beslissing om pediatrische patiënten (adolescenten) te behandelen, dient te worden gebaseerd op een zorgvuldige afweging van de behoeften van de individuele patiënt en met verwijzing naar de huidige pediatrische behandelrichtlijnen, waaronder de waarde van de histologische informatie bij aanvang. De voordelen van virologische suppressie op lange termijn met voortgezette behandeling moeten worden afgewogen tegen het risico van langdurige behandeling, inclusief het ontstaan van een resistent hepatitis B-virus en de onzekerheden wat betreft de effecten op lange termijn van bot- en niertoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Serum-ALAT dient gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de behandeling van pediatrische patiënten met gecompenseerde leverziekte aanhoudend verhoogd te zijn als gevolg van HBeAg-positieve chronische hepatitis B, en gedurende ten minste 12 maanden bij patiënten met HBeAg-negatieve ziekte.

Duur van de behandeling bij volwassen en adolescente patiënten met chronische hepatitis B

De optimale duur van de behandeling is niet bekend. Stoppen met de behandeling kan als volgt worden overwogen:

- Bij HBeAg-positieve patiënten zonder cirrose dient de behandeling te worden toegediend gedurende ten minste 12 maanden nadat HBe-seroconversie (verlies van HBeAg en HBV DNA met detectie van anti-HBe in twee opeenvolgende serummonsters met een tussenperiode van ten minste 3-6 maanden) is bevestigd, of tot HBs-seroconversie, of tot verlies van de werkzaamheid (zie rubriek 4.4). Serum-ALAT- en HBV DNA-spiegels moeten na het stoppen van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om een eventuele late virologische terugval te kunnen waarnemen.
- Bij HBeAg-negatieve patiënten zonder cirrose dient de behandeling ten minste tot HBs-seroconversie of tot er tekenen zijn van verlies van de werkzaamheid te worden toegediend. Stoppen met de behandeling kan ook worden overwogen nadat stabiele virologische suppressie is bereikt (d.w.z. gedurende ten minste 3 jaar), mits serum-ALAT- en HBV DNA-spiegels na het stoppen van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om een eventuele late virologische terugval te kunnen waarnemen. Bij langdurige behandeling gedurende meer dan

2 jaar wordt regelmatige herbeoordeling aanbevolen om te bevestigen dat het voortzetten van de gekozen behandeling passend blijft voor de patiënt.

Bij volwassen patiënten met gedecompenseerde leverziekte of cirrose wordt staken van de behandeling niet aangeraden.

Pediatrische patiënten

Viread is ook verkrijgbaar als granules voor de behandeling van HIV-1-infecties en chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar en als tabletten met lagere sterktes voor de behandeling van HIV-1-infectie en chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar (zie rubriek 5.1). Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor Viread 33 mg/g granules en Viread 123 mg, 163 mg en 204 mg filmomhulde tabletten.

De veiligheid en werkzaamheid van tenofovirdisoproxil bij met HIV-1 geïnfecteerde kinderen of kinderen met chronische hepatitis B jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Overgeslagen dosis

Wanneer een patiënt een dosis Viread heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Viread zo snel mogelijk met voedsel innemen en doorgaan met zijn/haar normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Viread heeft overgeslagen en dit later dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt en het bijna tijd is voor zijn/haar volgende dosis, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer de patiënt binnen 1 uur na het innemen van Viread overgeeft, moet hij/zij een nieuwe tablet innemen. Wanneer de patiënt na meer dan 1 uur na het innemen van Viread overgeeft, hoeft hij/zij geen nieuwe dosis in te nemen.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Er zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan een dosisaanbeveling voor patiënten ouder dan 65 jaar gedaan kan worden (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Tenofovir wordt via de nieren uitgescheiden en de blootstelling aan tenofovir neemt toe bij patiënten met renale disfunctie.

Volwassenen

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van tenofovirdisoproxil bij volwassen patiënten met een matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min) en de veiligheidsgegevens op lange termijn zijn niet onderzocht bij lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring 50-80 ml/min). Daarom dient tenofovirdisoproxil alleen bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis te worden gebruikt als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen van behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's. Toediening van Viread 33 mg/g granules wordt voor het geven van een gereduceerde dagelijkse dosis tenofovirdisoproxil aanbevolen bij volwassen patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min, inclusief hemodialysepatiënten. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor Viread 33 mg/g granules.

Lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring 50-80 ml/min)

Beperkte gegevens, afkomstig van klinisch onderzoek, ondersteunen een eenmaal daagse dosering van 245 mg tenofovirdisoproxil bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis.

Matig-ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-49 ml/min)

Voor patiënten die niet in staat zijn het preparaat van granules van tenofovirdisoproxil in te nemen, kunnen verlengde doseringsintervallen door toepassing van de 245 mg filmomhulde tabletten worden gebruikt. Toediening van 245 mg tenofovirdisoproxil om de 48 uur kan worden gebruikt, gebaseerd op

modellen van farmacokinetische gegevens bij toediening van een enkelvoudige dosis aan HIV-negatieve en niet met HBV geïnfecteerde personen met een verschillende mate van nierfunctiestoornis, waaronder terminale nieraandoening met noodzaak van hemodialyse, maar is niet bevestigd in klinisch onderzoek. De klinische respons op de behandeling en de nierfunctie dienen daarom nauwlettend geobserveerd te worden bij deze patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) en hemodialysepatiënten

Voor patiënten die niet in staat zijn het preparaat van granules van tenofovirdisoproxil in te nemen en voor wie geen alternatieve behandeling beschikbaar is, kunnen verlengde doseringsintervallen door toepassing van de 245 mg filmomhulde tabletten als volgt worden gebruikt:

Ernstige nierfunctiestoornis: 245 mg tenofovirdisoproxil kan om de 72-96 uur worden toegediend (dosering tweemaal per week).

Hemodialysepatiënten: 245 mg tenofovirdisoproxil kan na voltooiing van een hemodialysesessie om de 7 dagen worden toegediend*.

Deze aanpassingen van de doseringsintervallen zijn niet bevestigd in klinisch onderzoek. Simulaties wijzen erop dat het verlengde doseringsinterval door toepassing van Viread 245 mg filmomhulde tabletten niet optimaal is en kan leiden tot verhoogde toxiciteit en mogelijk tot een inadequate respons. De klinische respons op de behandeling en de nierfunctie dienen daarom nauwlettend geobserveerd te worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

* Over het algemeen eenwekelijkse dosering, waarbij uitgegaan wordt van drie hemodialysesessies per week, elk met een duur van ca. 4 uur, of na 12 uur cumulatieve hemodialyse.

Er kunnen geen dosisaanbevelingen worden gedaan voor non-hemodialysepatiënten met een creatinineklaring < 10 ml/min.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Als de behandeling met Viread wordt gestopt bij patiënten met chronische hepatitis B met of zonder gelijktijdige infectie met HIV, dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van exacerbatie van hepatitis (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Viread tabletten dienen eenmaal daags, oraal, met voedsel te worden ingenomen.

Een preparaat van granules van tenofovirdisoproxil is verkrijgbaar voor patiënten die moeilijk filmomhulde tabletten kunnen slikken. In uitzonderlijke omstandigheden kunnen Viread 245 mg filmomhulde tabletten echter toegediend worden na oplossing van de tablet in ten minste 100 ml water, sinaasappelsap of druivensap.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Aan alle patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, moet voor het begin van de behandeling met tenofovirdisoproxil worden aangeboden om te testen op HIV-antistoffen (zie hieronder *Gelijktijdige infectie met HIV-1 en hepatitis B*).

Hepatitis B

Patiënten moeten erop gewezen worden dat niet is bewezen dat tenofovirdisoproxil het risico van overdracht van HBV op anderen via seksueel contact of contaminatie met bloed kan voorkomen. Men dient adequate voorzorgsmaatregelen te blijven treffen.

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

- Viread dient niet gelijktijdig te worden toegediend met andere geneesmiddelen die tenofovirdisoproxil of tenofoviralafenamide bevatten.
- Viread dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend.
- Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Tripeltherapie met nucleosiden/nucleotiden

Er is bij HIV-patiënten melding gemaakt van een hoog percentage virologisch falen en de ontwikkeling van resistentie, beide in een vroeg stadium, wanneer tenofovirdisoproxil gecombineerd werd met lamivudine en abacavir of met lamivudine en didanosine in een eenmaal daagse dosering.

Effecten op de nieren en op het bot bij volwassen patiënten

Effecten op de nieren

Tenofovir wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi) zijn gemeld bij gebruik van tenofovirdisoproxil in de klinische praktijk (zie rubriek 4.8).

Controle van de nieren

Het wordt aanbevolen om bij alle patiënten de creatinineklaring te berekenen voordat wordt begonnen met de behandeling met tenofovirdisoproxil. De nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) wordt ook gecontroleerd na twee tot vier weken behandeling, na drie maanden behandeling en daarna elke drie tot zes maanden bij patiënten zonder renale risicofactoren. Bij patiënten met risico op een nierfunctiestoornis moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.

Behandeling van de nieren

Indien bij volwassen patiënten die tenofovirdisoproxil krijgen het serumfosfaatgehalte $< 1,5$ mg/dl ($0,48$ mmol/l) is of de creatinineklaring naar < 50 ml/min afgenomen is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie). Bij volwassen patiënten met een afname van de creatinineklaring naar < 50 ml/min of een afname van het serumfosfaatgehalte naar $< 1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l) dient tevens het onderbreken van de behandeling met tenofovirdisoproxil overwogen te worden. Het onderbreken van de behandeling met tenofovirdisoproxil dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld.

Gelijktijdige toediening en risico op niertoxiciteit

Gebruik van tenofovirdisoproxil moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel (bijv. aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2). Indien gelijktijdig gebruik van tenofovirdisoproxil en nefrotoxische middelen onvermijdelijk is, dient de nierfunctie wekelijks te worden gecontroleerd.

Gevallen van acuut nierfalen zijn gemeld na het starten van hooggedoseerde of gecombineerde niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij patiënten die werden behandeld met

tenofovirdisoproxil en die risicofactoren vertoonden voor renale disfunctie. Indien tenofovirdisoproxil gelijktijdig met een NSAID wordt toegediend, dient de nierfunctie adequaat gecontroleerd te worden.

Een hoger risico op een nierfunctiestoornis is gemeld bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen in combinatie met een met ritonavir of cobicistat versterkte proteaseremmer. Bij deze patiënten is zorgvuldige bewaking van de nierfunctie noodzakelijk (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met renale risicofactoren moet de gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil met een versterkte proteaseremmer zorgvuldig worden beoordeeld.

Tenofovirdisoproxil is niet klinisch onderzocht bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die worden uitgescheiden via dezelfde renale route, waaronder de transporteiwitten *human organic anion transporter* (hOAT) 1 en 3 of MRP 4 (bijv. cidofovir, een bekend nefrotoxisch geneesmiddel). Deze renale transporteiwitten kunnen voor de tubulaire secretie en ten dele voor de renale eliminatie van tenofovir en cidofovir verantwoordelijk zijn. Dientengevolge zou de farmacokinetiek van deze geneesmiddelen, die via dezelfde renale route worden uitgescheiden, waaronder de transporteiwitten hOAT 1 en 3 of MRP 4, veranderd kunnen zijn, als ze gelijktijdig toegediend worden. Tenzij hiervoor een duidelijke noodzaak bestaat, wordt gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen die via dezelfde renale route worden uitgescheiden niet aanbevolen, indien dit echter onvermijdbaar is, dient de renale functie wekelijks gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.5).

Nierfunctiestoornis

De veiligheid voor de nieren is met tenofovirdisoproxil alleen in zeer beperkte mate onderzocht bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 80 ml/min).

Volwassen patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min, waaronder hemodialysepatiënten

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van tenofovirdisoproxil bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Daarom dient tenofovirdisoproxil alleen te worden gebruikt als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen van behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) en bij patiënten die hemodialyse nodig hebben, wordt gebruik van tenofovirdisoproxil niet aanbevolen. Als er geen alternatieve behandeling beschikbaar is, moet het doseringsinterval worden aangepast en dient de nierfunctie nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Effecten op het bot

Botafwijkingen, zoals osteomalacie dat zich kan manifesteren als aanhoudende of erger wordende botpijn en dat in zeldzame gevallen kan bijdragen aan het ontstaan van fracturen, zijn mogelijk gerelateerd aan door tenofovirdisoproxil geïnduceerde proximale renale tubulopathie (zie rubriek 4.8).

Afnames van de botmineraaldichtheid (BMD) zijn waargenomen met tenofovirdisoproxil in gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken met een duur tot 144 weken bij met HIV of HBV geïnfecteerde patiënten (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Deze afnames van de BMD verbeterden over het algemeen na stopzetting van de behandeling.

In andere onderzoeken (prospectieve en cross-sectionele) werden de meest uitgesproken afnames in BMD waargenomen bij patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil als onderdeel van een behandeling op basis van een versterkte proteaseremmer.

Met het oog op de botafwijkingen die in verband worden gebracht met tenofovirdisoproxil en de beperktheid van langetermijngegevens over de invloed van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid en het risico op fracturen, dienen in zijn algemeenheid alternatieve behandelingschema's overwogen te worden voor patiënten met osteoporose of met een voorgeschiedenis van botfracturen.

Als botafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient passend medisch advies ingewonnen te worden.

Effecten op de nieren en op het bot bij pediatrische patiënten

Er bestaat onzekerheid over de effecten op lange termijn van bot- en niertoxiciteit. Bovendien kan de reversibiliteit van niertoxiciteit niet volledig worden vastgesteld. Daarom wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen om per geval de voordelen en risico's van de behandeling adequaat tegen elkaar af te wegen, om de aangewezen controle tijdens de behandeling te bepalen (met inbegrip van stopzetting van de behandeling) en om de noodzaak van suppletie te overwegen.

Effecten op de nieren

Bijwerkingen aan de nieren die overeenkwamen met proximale niertubulopathie zijn gemeld bij met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar in klinisch onderzoek GS-US-104-0352 (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Controle van de nieren

Zoals bij volwassenen (zie hierboven) moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) voorafgaand aan de behandeling worden beoordeeld en tijdens de behandeling worden gecontroleerd.

Behandeling van de nieren

Indien bij pediatrische patiënten die tenofovirdisoproxil krijgen, bevestigd is dat het serumfosfaatgehalte < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie). Als nierafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient bij een nefroloog medisch advies ingewonnen te worden om een onderbreking van de behandeling met tenofovirdisoproxil te overwegen. Het onderbreken van de behandeling met tenofovirdisoproxil dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld.

Gelijktijdige toediening en risico op niertoxiciteit

Dezelfde aanbevelingen gelden als voor volwassenen (zie hierboven).

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Een behandeling met tenofovirdisoproxil mag niet worden begonnen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis en dient te worden gestopt bij pediatrische patiënten die een nierfunctiestoornis ontwikkelen tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil.

Effecten op het bot

Viread kan een afname van de BMD veroorzaken. De effecten van tenofovirdisoproxil-geassocieerde veranderingen van de BMD op de gezondheid van botten op lange termijn en het risico op fracturen in de toekomst zijn onzeker (zie rubriek 5.1).

Als botafwijkingen vastgesteld of vermoed worden bij pediatrische patiënten, dient bij een endocrinoloog en/of nefroloog medisch advies ingewonnen te worden.

Leverziekte

Bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan, zijn slechts zeer beperkt gegevens beschikbaar over veiligheid en werkzaamheid.

Bij met HBV geïnfecteerde patiënten met gedecompenseerde leverziekte en een Child-Pugh-Turcotte (CPT)-score > 9 zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar over veiligheid en werkzaamheid van tenofovirdisoproxil. Deze patiënten hebben mogelijk een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen aan lever en nieren. Daarom dienen de lever-, gal- en nierparameters bij deze patiëntgroep nauwlettend te worden geobserveerd.

Exacerbaties van hepatitis

Opvlammingen tijdens de behandeling: spontane exacerbaties komen relatief vaak voor bij chronische hepatitis B en worden gekenmerkt door kortstondige verhogingen van serum-ALAT. Na het starten

van een antivirale behandeling kan serum-ALAT bij sommige patiënten toenemen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met gecompenseerde leverziekte gaan deze verhogingen van serum-ALAT over het algemeen niet gepaard met een verhoging van serumbilirubineconcentraties of leverdecompensatie. Patiënten met cirrose kunnen na exacerbatie van hepatitis een verhoogd risico hebben op leverdecompensatie en dienen daarom tijdens de behandeling nauwlettend gecontroleerd te worden.

Opvlammingen na het stoppen van de behandeling: acute exacerbatie van hepatitis is ook gemeld bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling tegen hepatitis B. Exacerbaties na behandeling worden doorgaans geassocieerd met stijgende HBV DNA-spiegels en de meeste lijken zelfbeperkend te zijn. Er zijn echter ernstige exacerbaties gemeld, waaronder met fatale afloop. De leverfunctie dient met regelmatige tussenpozen te worden gecontroleerd door middel van klinisch vervolgonderzoek en laboratoriumonderzoek gedurende ten minste 6 maanden na het stoppen met de behandeling van hepatitis B. Indien geschikt, kan hervatting van de behandeling van hepatitis B gerechtvaardigd zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling niet aanbevolen, omdat exacerbatie van hepatitis na het einde van de behandeling kan leiden tot leverdecompensatie.

Opvlammingen van de lever zijn bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte bijzonder ernstig en soms fataal.

Gelijktijdige infectie met hepatitis C of D: er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van tenofovir bij patiënten met gelijktijdige infectie met hepatitis C- of D-virus.

Gelijktijdige infectie met HIV-1 en hepatitis B: vanwege het risico op het ontwikkelen van HIV-resistentie dient tenofovirdisoproxil alleen te worden gebruikt als onderdeel van een geschikte antiretrovirale combinatietherapie bij patiënten met gelijktijdige HIV- en HBV-infectie. Bij patiënten met reeds aanwezige leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, doen leverfunctieafwijkingen zich tijdens de antiretrovirale combinatietherapie (CART, *combination antiretroviral therapy*) in een hogere frequentie voor en deze patiënten moeten dan ook volgens de standaardmethoden worden gecontroleerd. Als er bij dergelijke patiënten aanwijzingen zijn van een verslechtering van de leverziekte, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen. Er moet echter worden opgemerkt dat tijdens de behandeling met tenofovir toename van ALAT onderdeel kan zijn van de klaring van HBV; zie hierboven *Exacerbaties van hepatitis*.

Gebruik met bepaalde antivirale middelen tegen hepatitis-C-virus

Er is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van tenofovirdisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de plasmaconcentraties van tenofovir verhoogt, met name bij gelijktijdige HIV-behandeling met tenofovirdisoproxil en een farmacokinetische ‘booster’ (ritonavir of cobicistat). De veiligheid van tenofovirdisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische ‘booster’ is niet vastgesteld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke risico’s en voordelen in samenhang met gelijktijdige toediening van ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir met tenofovirdisoproxil in combinatie met een gebooste HIV-proteaseremmer (bijv. atazanavir of darunavir), met name bij patiënten met een verhoogd risico van een nierfunctiestoornis. Patiënten die ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gelijktijdig met tenofovirdisoproxil en een gebooste HIV-proteaseremmer gebruiken, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij HIV-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van HIV.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Ouderen

Tenofovirdisoproxil is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met tenofovirdisoproxil.

Hulpstoffen

Viread 245 mg filmomhulde tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Op basis van de resultaten van *in vitro* experimenten en de bekende eliminatieweg van tenofovir is het potentieel voor CYP450-gemedieerde interacties van tenofovir met andere geneesmiddelen laag.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Viread dient niet gelijktijdig te worden toegediend met andere geneesmiddelen die tenofovirdisoproxil of tenofoviralafenamide bevatten.

Viread dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend.

Didanosine

Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en tabel 1).

Via de nieren uitgescheiden geneesmiddelen

Aangezien tenofovir voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, kan gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of concurreren voor actieve tubulaire secretie via transporteiwitten hOAT 1, hOAT 3 of MRP 4 (bijv. cidofovir) leiden tot een verhoging van de tenofovirconcentraties in serum en/of van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Gebruik van tenofovirdisoproxil moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Enkele voorbeelden zijn aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2, maar dit is geen volledige opsomming (zie rubriek 4.4).

Aangezien tacrolimus de nierfunctie kan aantasten, wordt nauwlettende observatie aanbevolen wanneer dit middel gelijktijdig met tenofovirdisoproxil wordt toegediend.

Andere interacties

Interacties tussen tenofovirdisoproxil enerzijds en andere geneesmiddelen anderzijds worden hieronder weergegeven in tabel 1 (een stijging wordt aangegeven als “↑”, een daling als “↓”, geen verandering als “↔”, tweemaal daags als “b.i.d.” en eenmaal daags als “q.d.”).

Tabel 1: Interacties tussen tenofovirdisoproxil en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
ANTI-INFECTIVA		
Antiretrovirale middelen		
Proteaseremmers		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Geen significant effect op de farmacokinetische parameters van lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Geen significant effect op de farmacokinetische parameters van darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
NRTI's		
Didanosine	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine.	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Verhoogde systemische blootstelling aan didanosine kan didanosinegerelateerde bijwerkingen mogelijk doen toenemen. Zelden zijn pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine met een dosis van 400 mg per dag is gepaard gegaan met een significante afname van het aantal CD4-cellen, mogelijk veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. actief) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofovirdisoproxil toegediend, is gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van HIV-1-infectie.
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovirdisoproxil dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend (zie rubriek 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Geen klinisch significante farmacokinetische interacties wanneer tenofovirdisoproxil gelijktijdig werd toegediend met entecavir.

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Antivirale middelen tegen hepatitis-C-virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en atazanavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en darunavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische ‘booster’ (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en atazanavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovir-disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41% GS-331007²: 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}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovir-disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en lopinavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir en efavirenz leidt naar verwachting tot daling van de plasmaconcentraties van velpatasvir. Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir met efavirenz bevattende regimes wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: n.v.t. GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: n.v.t. Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

¹ Gegevens verkregen op basis van gelijktijdige toediening met ledipasvir/sofosbuvir. Toediening in fasen (tussenperiodes van 12 uur) leverde vergelijkbare uitkomsten op.

² De meest voorkomende circulerende metaboliet van sofosbuvir.

³ Onderzoek uitgevoerd met extra voxilaprevir 100 mg om blootstellingen aan voxilaprevir te bereiken die worden verwacht bij HCV-geïnfecteerde patiënten.

Onderzoek uitgevoerd met andere geneesmiddelen

Er waren geen klinisch significante farmacokinetische interacties wanneer tenofovirdisoproxil gelijktijdig werd toegediend met emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (versterkt met ritonavir), methadon, ribavirine, rifampicine, tacrolimus of het hormonale anticonceptivum norgestimaat/ethinyloestradiol.

Tenofovirdisoproxil moet samen met voedsel worden ingenomen, omdat daardoor de biobeschikbaarheid van tenofovir wordt verhoogd (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat tenofovirdisoproxil niet tot afwijkingen leidt of foetaal/neonataal toxisch is. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van tenofovirdisoproxil tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

In de literatuur werd aangetoond dat blootstelling aan tenofovirdisoproxil in het derde trimester van de zwangerschap, het risico op de overdracht van HBV van moeder op zuigeling doet afnemen als tenofovirdisoproxil wordt toegediend aan moeders, naast hepatitis B-immunoglobuline en hepatitis B-vaccins aan zuigelingen.

In drie gecontroleerde klinische onderzoeken werd aan 327 zwangere vrouwen met een chronische HBV-infectie eenmaal daags tenofovirdisoproxil (245 mg) toegediend vanaf 28 tot 32 weken zwangerschap tot 1-2 maanden postpartum. Vrouwen en hun zuigelingen werden gedurende maximaal 12 maanden na de bevalling opgevolgd. Er werden geen veiligheidssignalen waargenomen naar aanleiding van deze gegevens.

Borstvoeding

In het algemeen kan een moeder met hepatitis B borstvoeding geven, als de pasgeborene adequaat wordt behandeld voor de preventie van hepatitis B bij de geboorte.

Tenofovir wordt in de moedermelk in erg lage concentraties uitgescheiden en blootstelling van baby's via moedermelk wordt als verwaarloosbaar beschouwd. Hoewel de langetermijngegevens beperkt zijn, zijn er geen bijwerkingen gemeld bij baby's die borstvoeding kregen. Met HBV geïnfecteerde moeders die tenofovirdisoproxil gebruiken, mogen borstvoeding geven.

Om overdracht van HIV naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met HIV hun baby geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn beperkte klinische gegevens wat betreft het effect van tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter ingelicht te worden over het feit, dat er melding is gemaakt van duizeligheid tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

HIV-1 en hepatitis B: bij patiënten die tenofovirdisoproxil ontvangen, zijn in zeldzame gevallen nierfunctiestoornis, nierfalen en soms voorkomende gevallen van proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), soms leidend tot botafwijkingen (die zelden bijdragen aan het ontstaan van fracturen), gemeld. Controle van de nierfunctie wordt aanbevolen voor patiënten die Viread krijgen (zie rubriek 4.4).

HIV-1: er wordt verwacht dat ongeveer één derde van de patiënten bijwerkingen zal ervaren na behandeling met tenofovirdisoproxil in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Gewoonlijk betreft het hierbij lichte tot matig-ernstige gastro-intestinale bijwerkingen. Ongeveer 1% van de volwassen patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil is met de behandeling gestopt in verband met de gastro-intestinale problemen.

Hepatitis B: er wordt verwacht dat ongeveer één vierde van de patiënten bijwerkingen zal ervaren na behandeling met tenofovirdisoproxil, waarvan de meeste bijwerkingen licht zijn. In klinisch onderzoek onder patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, was de meest voorkomende bijwerking van tenofovirdisoproxil misselijkheid (5,4%).

Acute exacerbatie van hepatitis is gemeld bij patiënten die worden behandeld evenals bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling tegen hepatitis B (zie rubriek 4.4).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De beoordeling van bijwerkingen van tenofovirdisoproxil is gebaseerd op veiligheidsgegevens van klinisch onderzoek en postmarketingervaring. Alle bijwerkingen worden in tabel 2 weergegeven.

Klinisch onderzoek naar HIV-1: de beoordeling van bijwerkingen uit gegevens van klinisch onderzoek naar HIV-1 is gebaseerd op ervaring in twee onderzoeken onder 653 eerder behandelde patiënten die gedurende 24 weken behandeld werden met tenofovirdisoproxil (n = 443) of placebo (n = 210), in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen en ook in een dubbelblind vergelijkend gecontroleerd onderzoek waarin 600 nog niet eerder behandelde patiënten gedurende 144 weken behandeld werden met 245 mg tenofovirdisoproxil (n = 299) of stavudine (n = 301) in combinatie met lamivudine en efavirenz.

Klinisch onderzoek naar hepatitis B: de beoordeling van bijwerkingen uit gegevens van klinisch onderzoek naar HBV is voornamelijk gebaseerd op ervaringen uit twee dubbelblinde vergelijkende gecontroleerde onderzoeken waarin 641 volwassen patiënten met chronische hepatitis B en gecompenseerde leverziekte gedurende 48 weken werden behandeld met dagelijks 245 mg tenofoviridisoproxil (n = 426) of met dagelijks 10 mg adefovirdipivoxil (n = 215). De bijwerkingen die werden waargenomen bij voortgezette behandeling gedurende 384 weken waren consistent met het veiligheidsprofiel van tenofoviridisoproxil. Na een aanvankelijke vermindering met ongeveer -4,9 ml/min (berekend met de Cockcroft-Gault-formule) of -3,9 ml/min/1,73 m² (berekend met de MDRD-formule [*modification of diet in renal disease*]) na de eerste 4 weken behandeling was de gerapporteerde jaarlijkse vermindering van de nierfunctie sinds de uitgangssituatie bij met tenofoviridisoproxil behandelde patiënten -1,41 ml/min per jaar (berekend met de Cockcroft-Gault-formule) en -0,74 ml/min/1,73 m² per jaar (berekend met de MDRD-formule).

Patiënten met gedecompenseerde leverziekte: in een dubbelblind actief gecontroleerd onderzoek (GS-US-174-0108) waarbij volwassen patiënten gedurende 48 weken werden behandeld met tenofoviridisoproxil (n = 45) of emtricitabine plus tenofoviridisoproxil (n = 45) of entecavir (n = 22) werd het veiligheidsprofiel van tenofoviridisoproxil bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte beoordeeld.

In de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil stopte 7% van de patiënten met de behandeling als gevolg van een bijwerking; tot en met week 48 trad bij 9% van de patiënten een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl of een bevestigde afname van het serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl op; er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen tussen de gecombineerde behandelingsgroepen met tenofovir en de behandelingsgroep met entecavir. Na 168 weken kreeg 16% (7/45) van de tenofoviridisoproxilgroep, 4% (2/45) van de groep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil en 14% (3/22) van de entecavirgroep te maken met falen van verdraagbaarheid. Dertien procent (6/45) van de tenofoviridisoproxilgroep, 13% (6/45) van de groep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil en 9% (2/22) van de entecavirgroep had een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl of een bevestigde afname van het serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl.

In week 168 bedroeg het overlijdenspercentage in deze groep patiënten met gedecompenseerde leverziekte 13% (6/45) in de tenofoviridisoproxilgroep, 11% (5/45) in de groep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil en 14% (3/22) in de entecavirgroep. Het percentage dat hepatocellulair carcinoom kreeg, bedroeg 18% (8/45) in de tenofoviridisoproxilgroep, 7% (3/45) in de groep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil en 9% (2/22) in de entecavirgroep.

Bij personen met een hoge CPT-score in de uitgangssituatie was het risico op het ontwikkelen van ernstige bijwerkingen verhoogd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met lamivudineresistente chronische hepatitis B: er werden geen nieuwe bijwerkingen van tenofoviridisoproxil geïdentificeerd in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (GS-US-174-0121) waarin 280 lamivudineresistente patiënten gedurende 240 weken een behandeling kregen met tenofoviridisoproxil (n = 141) of emtricitabine/tenofoviridisoproxil (n = 139).

De bijwerkingen die vermoedelijk (of ten minste mogelijk) verband houden met de behandeling worden hierna genoemd per lichaamssysteem, orgaanklasse, en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) of zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabel 2: Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen die in verband gebracht worden met tenofovirdisoproxil op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik

Frequentie	Tenofovirdisoproxil
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	hypofosfatemie ¹
Soms:	hypokaliëmie ¹
Zelden:	lactaatacidose
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	duizeligheid
Vaak:	hoofdpijn
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	diarree, braken, misselijkheid
Vaak:	abdominale pijn, opgezet buik, flatulentie
Soms:	pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	
Vaak:	verhoogde transaminasen
Zelden:	hepatische steatose, hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	uitslag
Zelden:	angio-oedeem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>	
Vaak:	botmineraaldichtheid verlaagd ³
Soms:	rabdomyolyse ¹ , spierzwakte ¹
Zelden:	osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen) ^{1, 2} , myopathie ¹
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>	
Soms:	verhoogd creatinine, proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi)
Zelden:	acuut nierfalen, nierfalen, acute tubulaire necrose, nefritis (waaronder acute interstitiële nefritis) ² , nefrogene diabetes insipidus
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	asthenie
Vaak:	vermoeidheid

¹ Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt vanuit gegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofovirdisoproxil.

² Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd, maar niet waargenomen in gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek of het uitgebreide toegangsprogramma van tenofovirdisoproxil. De frequentie categorie werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan tenofovirdisoproxil in gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek en het uitgebreide toegangsprogramma (n = 7.319).

³ De frequentie van deze bijwerking werd geschat op basis van veiligheidsgegevens verkregen uit verschillende klinische onderzoeken met TDF bij met HBV geïnfecteerde patiënten. Zie ook rubrieken 4.4 en 5.1.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

HIV-1 en hepatitis B:

Nierfunctiestoornis

Aangezien Viread nierschade kan veroorzaken, wordt controle van de nierfunctie aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*). Over het algemeen verdween proximale niertubulopathie vanzelf of verbeterde na stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil. Bij sommige patiënten verdwenen de afnamen in creatinineklaring echter niet volledig, hoewel de behandeling met tenofovirdisoproxil werd gestopt. Patiënten met risico op een nierfunctiestoornis (zoals patiënten met renale risicofactoren in de Ausgangssituatie, voortgeschreden HIV-infectie, of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen krijgen) lopen ondanks stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Lactaatacidose

Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld met tenofovirdisoproxil in monotherapie of in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Patiënten met predisponerende factoren, zoals patiënten met gedecompenseerde leverziekte, of patiënten die gelijktijdige medicatie krijgen waarvan bekend is dat

het lactaatacidose induceert, lopen een verhoogd risico op ernstige lactaatacidose tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil, met inbegrip van fatale afloop.

HIV-1:

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Immuunreacteringsyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Hepatitis B:

Exacerbaties van hepatitis tijdens de behandeling

In onderzoek onder patiënten die nog niet eerder met nucleosiden waren behandeld, kwamen tijdens de behandeling verhogingen van ALAT > 10 maal ULN (*upper limit of normal*, bovengrens van het normale bereik) en > 2 maal de uitgangswaarde voor bij 2,6% van de patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil. De verhogingen van ALAT hadden een mediane tijd tot optreden van 8 weken, verdwenen bij voortgezette behandeling en waren in de meeste gevallen geassocieerd met een afname van de virusbelasting met $\geq 2 \log_{10}$ kopieën/ml, die voorafging aan of gelijktijdig optrad met de verhoging van ALAT. Periodieke controle van de leverfunctie tijdens de behandeling wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling

Bij patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, hebben zich klinische en laboratoriumaanwijzingen van exacerbaties van hepatitis voorgedaan na het stoppen met de behandeling van HBV (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

HIV-1

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op twee gerandomiseerde onderzoeken (onderzoek GS-US-104-0321 en GS-US-104-0352) onder 184 met HIV-1 geïnfecteerde, pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 93) of placebo/actief controlemiddel (n = 91) in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrische patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil, kwamen overeen met de bijwerkingen waargenomen in klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil bij volwassenen (zie rubrieken 4.8 *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en 5.1).

Afnamen van de BMD zijn gemeld bij pediatrische patiënten. Bij met HIV-1 geïnfecteerde adolescenten waren de BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen lager dan die waargenomen bij patiënten die placebo kregen. Bij met HIV-1 geïnfecteerde kinderen waren de BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die waren overgestapt op tenofovirdisoproxil lager dan die waargenomen bij patiënten die hun behandeling op basis van stavudine of zidovudine hadden voortgezet (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

In onderzoek GS-US-104-0352 stopten 8 van de 89 pediatrische patiënten (9,0%) die werden blootgesteld aan tenofovirdisoproxil (mediane blootstelling aan tenofovirdisoproxil 331 weken) met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen aan de nieren. Vijf

proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofovirdisoproxil. Zeven patiënten hadden geschatte waarden voor glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) tussen 70 en 90 ml/min/1,73 m². Daarvan hadden 3 patiënten een klinisch betekenisvolle afname van geschatte GFR die verbeterde na stopzetting van tenofovirdisoproxil.

Chronische hepatitis B

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op een gerandomiseerd onderzoek (onderzoek GS-US-174-0115) onder 106 adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) met chronische hepatitis B die gedurende 72 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) of placebo (n = 54), en op een gerandomiseerd onderzoek (onderzoek GS-US-174-0144) onder 89 patiënten met chronische hepatitis B (in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 60) of placebo (n = 29). De bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrie patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil, kwamen overeen met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil bij volwassenen (zie rubrieken 4.8 *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en 5.1).

Afnamen van de BMD zijn gemeld bij met HBV geïnfecteerde pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar. De BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen, waren lager dan die waargenomen bij patiënten die placebo kregen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Andere speciale patiëntgroep(en)

Ouderen

Tenofovirdisoproxil is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met tenofovirdisoproxil (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierfunctiestoornis

Aangezien tenofovirdisoproxil nefrotoxiciteit kan veroorzaken, wordt aanbevolen de nierfunctie nauwlettend te controleren bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis die met Viread worden behandeld (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2). Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatrie patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij een overdosis moet de patiënt op tekenen van toxiciteit (zie rubrieken 4.8 en 5.3) gecontroleerd worden, en waar nodig ondersteunende standaardbehandeling toegepast worden.

Behandeling

Tenofovir kan worden verwijderd door middel van hemodialyse; de mediane hemodialyseklaring van tenofovir is 134 ml/min. Het is niet bekend of tenofovir verwijderd kan worden door middel van peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik; nucleoside en nucleotide reverse transcriptase-remmers, ATC-code: J05AF07

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Tenofovirdisoproxilfumaraat is het fumaraatzout van de prodrug tenofovirdisoproxil.

Tenofovirdisoproxil wordt geabsorbeerd en omgezet in de werkzame stof tenofovir, een nucleoside-monofosfaat (nucleotide) analoog. Daarna wordt tenofovir omgezet in de actieve metaboliet, tenofovirdifosfaat, een essentiële terminator van DNA-ketens, door constitutief tot expressie gebrachte cellulaire enzymen. Tenofovirdifosfaat heeft een intracellulaire halfwaardetijd van 10 uur in geactiveerde en van 50 uur in rustende perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's).

Tenofovirdifosfaat remt HIV-1-reverse transcriptase en HBV-polymerase door directe bindingscompetitie met het natuurlijke deoxyribonucleotide-substraat en, na incorporatie in DNA, door het beëindigen van de DNA-keten. Tenofovirdifosfaat is een zwakke remmer van cellulaire polymerasen α , β en γ . In concentraties van maximaal 300 $\mu\text{mol/l}$ heeft tenofovir evenmin effect getoond op de synthese van mitochondriaal DNA of de productie van melkzuur in *in vitro* bepalingen.

Gegevens met betrekking tot HIV

Antivirale werking tegen HIV in vitro: De tenofovirconcentratie die nodig is voor 50% remming (EC_{50}) van de wild-type laboratoriumstam HIV-1_{IIIB} is 1-6 $\mu\text{mol/l}$ in lymfoïde cellijnen en 1,1 $\mu\text{mol/l}$ tegen primaire HIV-1 subtype B-isolaten in PBMC's. Tenofovir is ook werkzaam tegen HIV-1 subtypes A, C, D, E, F, G en O en tegen HIV_{BaL} in primaire monocyt/macrofagcellen. Tenofovir is *in vitro* actief tegen HIV-2, met een EC_{50} van 4,9 $\mu\text{mol/l}$ in MT-4 cellen.

Resistentie: Stammen van HIV-1 met een verminderde gevoeligheid voor tenofovir en een K65R mutatie in reverse transcriptase werden *in vitro* en bij sommige patiënten (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid) geselecteerd. Tenofovirdisoproxil dient vermeden te worden bij reeds eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten met stammen die de K65R mutatie bevatten (zie rubriek 4.4). Bovendien is een K70E substitutie in HIV-1 reverse transcriptase door tenofovir geselecteerd, die tot een licht verminderde gevoeligheid voor tenofovir leidt.

In klinisch onderzoek onder patiënten die al eerder waren behandeld, werd de anti-HIV-werking van tenofovirdisoproxil 245 mg tegen stammen van HIV-1 met resistentie tegen nucleosideremmers bestudeerd. De resultaten geven aan dat patiënten bij wie het HIV drie of meer thymidine-analoog geassocieerde mutaties (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) tot expressie bracht, waaronder ofwel de M41L of de L210W mutatie in het reverse transcriptase, een verminderde respons vertoonden op de behandeling met tenofovirdisoproxil 245 mg.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van tenofovirdisoproxil bij reeds eerder behandelde en nog niet eerder behandelde volwassenen die geïnfecteerd zijn met HIV-1, zijn aangetoond in onderzoeken met een duur van respectievelijk 48 weken en 144 weken.

In onderzoek GS-99-907 kregen 550 eerder behandelde volwassen patiënten gedurende 24 weken placebo of 245 mg tenofovirdisoproxil. De gemiddelde uitgangswaarde van de CD4-cel-telling was 427 cellen/ mm^3 , de gemiddelde uitgangswaarde van het plasma HIV-1 RNA was 3,4 $\log_{10}$ kopieën/ml (78% van de patiënten had een virusbelasting van < 5.000 kopieën/ml), en de gemiddelde duur van eerdere HIV-behandeling 5,4 jaar. Uit genotype-analyse van HIV-isolaten van 253 patiënten bij aanvang van het onderzoek bleek 94% van de patiënten HIV-1-resistentiemutaties te hebben welke in verband gebracht werden met nucleoside reverse transcriptase-remmers, 58% had mutaties veroorzaakt door proteaseremmers, en 48% mutaties door niet-nucleoside reverse transcriptase-remmers.

In week 24 bedroeg de tijdgewogen gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de $\log_{10}$ plasma HIV-1 RNA-spiegels (DAVG_{24}) respectievelijk -0,03 $\log_{10}$ kopieën/ml en -0,61 $\log_{10}$ kopieën/ml voor de placebogroep en de groep die 245 mg tenofovirdisoproxil kreeg ($p < 0,0001$). Er werd een statistisch significant verschil ten gunste van 245 mg tenofovirdisoproxil gezien in de tijdgewogen gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in week 24 (DAVG_{24}) voor de CD4-telling (+13 cellen/ mm^3 voor 245 mg tenofovirdisoproxil *versus* -11 cellen/ mm^3 voor placebo, $p = 0,0008$). De antivirale respons op tenofovirdisoproxil hield

48 weken aan (DAVG₄₈ was -0,57 log₁₀ kopieën/ml, het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 of 50 kopieën/ml was 41% resp. 18%). Bij acht (2%) patiënten die met 245 mg tenofovirdisoproxil werden behandeld, ontstond de K65R mutatie binnen de eerste 48 weken.

De 144 weken durende, dubbelblinde, actief gecontroleerde fase van het onderzoek GS-99-903 bestudeerde de werkzaamheid en veiligheid van tenofovirdisoproxil 245 mg *versus* stavudine, indien gebruikt in combinatie met lamivudine en efavirenz bij met HIV-1 geïnfecteerde volwassen patiënten die nog niet eerder een antiretrovirale behandeling hebben gehad. De gemiddelde uitgangswaarde van de CD4-cel-telling was 279 cellen/mm³, de gemiddelde uitgangswaarde van het plasma HIV-1 RNA was 4,91 log₁₀ kopieën/ml, 19% van de patiënten had een symptomatische HIV-1 infectie en 18% had AIDS. Patiënten werden gestratificeerd op uitgangswaarde van HIV-1 RNA en CD4-telling. 43% van de patiënten had een uitgangswaarde voor virusbelastingen > 100.000 kopieën/ml en 39% had CD4-cel-tellingen < 200 cellen/ml.

Uit een intent-to-treat-analyse (waarin ontbrekende gegevens en wijziging van de antiretrovirale therapie (ART) als falen werden beschouwd) bleek, dat het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 kopieën/ml en 50 kopieën/ml in week 48 van de behandeling 80% resp. 76% was in de groep die tenofovirdisoproxil 245 mg kreeg, vergeleken met 84% en 80% in de groep die stavudine kreeg. In week 144 was het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 kopieën/ml en 50 kopieën/ml 71% resp. 68% in de groep die tenofovirdisoproxil 245 mg kreeg, vergeleken met 64% en 63% in de groep die stavudine kreeg.

De gemiddelde verandering van de uitgangswaarde voor HIV-1 RNA en CD4-telling in week 48 van de behandeling was vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen (-3,09 en -3,09 log₁₀ kopieën/ml; +169 en 167 cellen/mm³ in de groep met tenofovirdisoproxil 245 mg resp. groep met stavudine). In week 144 van de behandeling bleef de gemiddelde verandering van de uitgangswaarde vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen (-3,07 en -3,03 log₁₀ kopieën/ml; +263 en +283 cellen/mm³ in de groep met tenofovirdisoproxil 245 mg resp. groep met stavudine). Een consistente respons op behandeling met tenofovirdisoproxil 245 mg werd waargenomen ongeacht de uitgangswaarde van HIV-1 RNA en CD4-telling.

De K65R mutatie deed zich voor bij een iets hoger percentage patiënten in de groep met tenofovirdisoproxil dan in de actieve controlegroep (2,7% *versus* 0,7%). In alle gevallen ging resistentie tegen efavirenz of lamivudine vooraf aan de ontwikkeling van K65R of trad hiermee gelijktijdig op. Bij acht patiënten in de groep met tenofovirdisoproxil 245 mg waren K65R mutaties van het HI-virus aanwezig, waarvan 7 in de eerste 48 weken van de behandeling ontstonden en de laatste in week 96. Tot aan week 144 werd geen verdere K65R ontwikkeling waargenomen. Eén patiënt in de groep met tenofovirdisoproxil ontwikkelde de K70E substitutie in het virus. Uit zowel de genotype- als fenotype-analyse bleken er geen andere routes te zijn van resistentie tegen tenofovir.

Gegevens met betrekking tot HBV

Antivirale werking tegen HBV in vitro: de antivirale werking van tenofovir tegen HBV *in vitro* werd onderzocht in de cellijn HepG2 2.2.15. De EC₅₀-waarden voor tenofovir lagen tussen de 0,14 en 1,5 µmol/l, met CC₅₀-waarden (50% cytotoxiciteit-concentratie) van > 100 µmol/l.

Resistentie: er zijn geen HBV-mutaties vastgesteld die zijn geassocieerd met resistentie tegen tenofovirdisoproxil (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid). In celgebaseerde onderzoeken vertoonden HBV-stammen die de met resistentie tegen lamivudine en telbivudine geassocieerde mutaties rtV173L, rtL180M en rtM204I/V tot expressie brachten, een gevoeligheid voor tenofovir van 0,7 tot 3,4 maal die van wild-type virus. HBV-stammen die de met resistentie tegen entecavir geassocieerde mutaties rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V en rtM250V tot expressie brachten, vertoonden een gevoeligheid voor tenofovir van 0,6 tot 6,9 maal die van wild-type virus. HBV-stammen die de adefovir-geassocieerde resistentiemutaties rtA181V en rtN236T tot expressie brachten, vertoonden een gevoeligheid voor tenofovir van 2,9 tot 10 maal die van wild-type virus. Virussen met de mutatie rtA181T bleven gevoelig voor tenofovir, met EC₅₀-waarden van 1,5 maal die van wild-type virus.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het aantonen van het voordeel van tenofoviridisoproxil bij gecompenseerde en gedecompenseerde ziekte is gebaseerd op virologische, biochemische en serologische responsen bij volwassenen met HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve chronische hepatitis B. Onder de behandelde patiënten waren patiënten die in de uitgangssituatie niet eerder waren behandeld, die eerder met lamivudine werden behandeld, die eerder met adefovirdipivoxil werden behandeld en patiënten met lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties. Op basis van histologische responsen is ook bij gecompenseerde patiënten een voordeel aangetoond.

Ervaring bij patiënten met gecompenseerde leverziekte in week 48 (onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103)

De resultaten over 48 weken van twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3-onderzoeken, waarin tenofoviridisoproxil werd vergeleken met adefovirdipivoxil bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte, worden hieronder in tabel 3 weergegeven. Onderzoek GS-US-174-0103 werd uitgevoerd onder 266 (gerandomiseerde en behandelde) HBeAg-positieve patiënten, terwijl onderzoek GS-US-174-0102 werd uitgevoerd onder 375 (gerandomiseerde en behandelde) patiënten die negatief waren voor HBeAg en positief voor HBeAb.

In deze beide onderzoeken was tenofoviridisoproxil significant superieur aan adefovirdipivoxil wat betreft het primaire eindpunt voor de werkzaamheid van volledige respons (gedefinieerd als HBV DNA-spiegels < 400 kopieën/ml en een verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore). Behandeling met tenofoviridisoproxil 245 mg werd ook geassocieerd met significant hogere percentages patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml wanneer werd vergeleken met behandeling met adefovirdipivoxil 10 mg. Beide behandelingen leidden tot vergelijkbare resultaten met betrekking tot de histologische respons (gedefinieerd als een verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore) in week 48 (zie tabel 3 hieronder).

In onderzoek GS-US-174-0103 had een significant hoger percentage patiënten in de tenofoviridisoproxilgroep genormaliseerde ALAT-waarden en verlies van HBsAg in week 48, vergeleken met de adefovirdipivoxilgroep (zie tabel 3 hieronder).

Tabel 3: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in week 48

	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)		Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)	
Parameter	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 125	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 90
Volledige respons (%)^a	71*	49	67*	12
Histologie Histologische respons (%) ^b	72	69	74	68
Mediane afname HBV DNA t.o.v. uitgangswaarde^c (log ₁₀ kopieën/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Genormaliseerde ALAT ^d	76	77	68*	54
Serologie (%) Verlies van HBeAg/ seroconversie	n.v.t.	n.v.t.	22/21	18/18
Verlies van HBsAg/ seroconversie	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

^a Volledige respons gedefinieerd als HBV DNA-spiegels < 400 kopieën/ml en verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore.

^b Verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore.

^c Mediane verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor HBV DNA geeft alleen het verschil weer tussen de HBV DNA-uitgangswaarde en de detectielimiet (*Limit of Detection, LOD*) van de assay.

^d De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

n.v.t. = niet van toepassing.

Tenofoviridisoproxil werd geassocieerd met significant hogere percentages patiënten met niet-waarneembaar HBV DNA (< 169 kopieën/ml [< 29 IE/ml]; de limiet voor kwantificering van de Roche Cobas Taqman HBV-assay) wanneer werd vergeleken met adefovirdipivoxil (onderzoek GS-US-174-0102 respectievelijk 91% en 56%, en onderzoek GS-US-174-0103 respectievelijk 69% en 9%).

De respons op behandeling met tenofoviridisoproxil was vergelijkbaar bij patiënten die eerder (n = 51) of niet eerder (n = 375) waren behandeld met nucleosiden en bij patiënten met normale (n = 21) en afwijkende (n = 405) uitgangswaarden voor ALAT, wanneer de onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 werden gecombineerd. Negenenveertig van de 51 reeds met nucleosiden behandelde patiënten waren eerder behandeld met lamivudine. 73% van de patiënten die eerder waren behandeld met nucleosiden en 69% van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden, bereikten volledige respons op de behandeling; 90% van de patiënten die eerder waren behandeld met nucleosiden en 88% van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden, bereikten HBV DNA-suppressie tot < 400 kopieën/ml. Alle patiënten met normale uitgangswaarden voor ALAT en 88% van de patiënten met afwijkende uitgangswaarden voor ALAT bereikten HBV DNA-suppressie tot < 400 kopieën/ml.

Ervaring van langer dan 48 weken in onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103

In onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 stapten patiënten na dubbelblinde behandeling (met of tenofoviridisoproxil 245 mg of adefovirdipivoxil 10 mg) gedurende 48 weken zonder onderbreking van de behandeling over op een open-label behandeling met tenofoviridisoproxil. In onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 bleven respectievelijk 77% en 61% van de patiënten tot en met week 384 aan het onderzoek deelnemen. In week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 werden bij voortgezette behandeling met tenofoviridisoproxil de virussuppressie en de biochemische en serologische responsen gehandhaafd (zie tabellen 4 en 5 hieronder).

Tabel 4: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-negatieve patiënten in week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 met open-label behandeling

Parameter ^a	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)											
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 125					
Week	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Genormaliseerde ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologie (%) Verlies van HBeAg/ seroconversie	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Verlies van HBsAg/ seroconversie	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 Gebaseerd op een *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Zowel patiënten die op enig moment vóór week 384 stopten met het onderzoek vanwege een in het protocol gedefinieerd eindpunt als patiënten die week 384 voltooiden, zijn opgenomen in de noemer.

^b 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling.

^c 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^d De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

^e 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling.

^f 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^g 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling.

^h 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

ⁱ 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling.

^j 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^k Eén patiënt in deze groep werd voor het eerst HBsAg-negatief bij het bezoek in week 240 en was op het moment van data-cut-off nog in het onderzoek opgenomen. Het verlies van HBsAg bij deze patiënt werd echter uiteindelijk bevestigd bij het volgende bezoek.

^l 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling.

^m 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

ⁿ De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofoviridisoproxil niet zijn meegeteld (KM-tenofoviridisoproxil).

^o 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling.

^p 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

n.v.t. = niet van toepassing.

Tabel 5: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBsAg-positieve patiënten in week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 met open-label behandeling

Parameter ^a	Onderzoek 174-0103 (HBsAg-positief)											
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 90					
Week	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 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Genormaliseerde ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologie (%)												
Verlies van HBsAg/ seroconversie	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Verlies van HBsAg/ seroconversie	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 Gebaseerd op een *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Zowel patiënten die op enig moment vóór week 384 stopten met het onderzoek vanwege een in het protocol gedefinieerd eindpunt als patiënten die week 384 voltooiden, zijn opgenomen in de noemer.

^b 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling.

^c 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^d De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

^e 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling.

^f 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^g De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofoviridisoproxil zijn meegeteld (KM-ITT).

^h 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling.

ⁱ 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^j 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling.

^k 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^l De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die

zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofoviridisoproxil niet zijn meegeteld (KM-tenofoviridisoproxil).

^m 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling.

ⁿ 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^o 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling.

^p 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

Gepaarde gegevens van leverbiopten bij aanvang van het onderzoek en in week 240 waren beschikbaar voor 331/489 patiënten die in week 240 bleven deelnemen aan onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 (zie tabel 6 hieronder). Vijfennegentig procent (225/237) van de patiënten zonder cirrose bij aanvang en 99% (93/94) van de patiënten met cirrose bij aanvang vertoonden óf geen verandering, óf een verbetering van fibrose (Ishak-fibrosescore). Van de 94 patiënten met cirrose bij aanvang (Ishak-fibrosescore: 5 - 6), ondervond 26% (24) geen verandering in de Ishak-fibrosescore en ondervond 72% (68) regressie van cirrose tot week 240 met een afname van de Ishak-fibrosescore met ten minste 2 punten.

Tabel 6: Histologische respons (%) bij gecompenseerde HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in week 240, vergeleken met de uitgangswaarden

	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)		Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)	
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 90 ^d
Histologische respons ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van de histologie omvatte uitsluitend patiënten met beschikbare gegevens van leverbiopten (ontbrekend = uitgesloten) tot week 240. De respons na toevoeging van emtricitabine is uitgesloten (totaal 17 patiënten over beide onderzoeken).

^b Verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore.

^c 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door maximaal 192 weken open-label behandeling.

^d 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door maximaal 192 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

Ervaring met patiënten met gelijktijdige HIV-infectie die eerder waren behandeld met lamivudine

In een gerandomiseerd, 48 weken durend, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek met tenofoviridisoproxil 245 mg onder volwassen patiënten met gelijktijdige infectie met HIV-1 en chronische hepatitis B die eerder waren behandeld met lamivudine (onderzoek ACTG 5127) was de gemiddelde uitgangswaarde voor de serum-HBV DNA-spiegel bij de patiënten die gerandomiseerd waren naar de tenofovirgroep 9,45 log₁₀ kopieën/ml (n = 27). Behandeling met tenofoviridisoproxil 245 mg werd geassocieerd met een gemiddelde verandering van serum-HBV DNA ten opzichte van de uitgangswaarde van -5,74 log₁₀ kopieën/ml (n = 18) bij de patiënten voor wie er gegevens van week 48 waren. Bovendien had 61% van de patiënten in week 48 normale ALAT-waarden.

Ervaring met patiënten met aanhoudende virale replicatie (onderzoek GS-US-174-0106)

De werkzaamheid en veiligheid van tenofoviridisoproxil 245 mg of van tenofoviridisoproxil 245 mg plus 200 mg emtricitabine is onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (onderzoek GS-US-174-0106) onder HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve volwassen patiënten die tijdens de behandeling met adefovirdipivoxil 10 mg gedurende meer dan 24 weken een persistente viremie (HBV DNA ≥ 1.000 kopieën/ml) vertoonden. Bij aanvang was 57% van de patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil *versus* 60% van de patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsgroep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil, eerder behandeld met lamivudine. In totaal had behandeling met tenofoviridisoproxil in week 24 bij 66% (35/53) van de patiënten geleid tot HBV DNA < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml) *versus* 69% (36/52) van de patiënten behandeld met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil (p = 0,672). Daarnaast had 55% (29/53) van de patiënten behandeld met tenofoviridisoproxil niet-waarneembaar HBV DNA (< 169 kopieën/ml [< 29 IE/ml]; de

limiet voor kwantificering van de Roche Cobas TaqMan HBV-assay) *versus* 60% (31/52) van de patiënten behandeld met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil ($p = 0,504$). Vergelijkingen van de behandelingsgroepen na behandelingen langer dan 24 weken zijn moeilijk te interpreteren, omdat de onderzoekers de mogelijkheid hadden om over te gaan op een intensieve behandeling met open-label emtricitabine plus tenofoviridisoproxil. Langdurige onderzoeken om de voordelen/risico's van bithérapie met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil te evalueren bij patiënten die alleen met HBV zijn geïnfecteerd, zijn nog gaande.

Ervaring met patiënten met gedecompenseerde leverziekte na 48 weken (onderzoek GS-US-174-0108)

Onderzoek GS-US-174-0108 is een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd onderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid van tenofoviridisoproxil ($n = 45$), emtricitabine plus tenofoviridisoproxil ($n = 45$) en entecavir ($n = 22$) bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte werd beoordeeld. In de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil hadden de patiënten in de uitgangssituatie een gemiddelde CPT-score van 7,2, een gemiddeld HBV DNA van $5,8 \log_{10}$ kopieën/ml en een gemiddelde serum-ALAT-waarde van 61 E/l. In de uitgangssituatie was 42% (19/45) van de patiënten eerder minimaal 6 maanden met lamivudine behandeld, 20% (9/45) van de patiënten was eerder met adefovirdipivoxil behandeld en 9 van de 45 patiënten (20%) hadden lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties. De co-primaire eindpunten voor de veiligheid waren stoppen met de behandeling als gevolg van een bijwerking en een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl of een bevestigde afname van het serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl.

Bij patiënten met een CPT-score ≤ 9 bereikte 74% (29/39) van de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil en 94% (33/35) van de behandelingsgroep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil na 48 weken behandeling een HBV DNA < 400 kopieën/ml.

In het algemeen zijn de uit dit onderzoek afkomstige gegevens te beperkt om definitieve conclusies te trekken over de vergelijking van emtricitabine plus tenofoviridisoproxil *versus* tenofoviridisoproxil (zie tabel 7 hieronder).

Tabel 7: Parameters voor veiligheid en werkzaamheid bij gedecompenseerde patiënten in week 48

Parameter	Onderzoek 174-0108		
	Tenofoviridisoproxil 245 mg ($n = 45$)	Emtricitabine 200 mg/ tenofoviridisoproxil 245 mg ($n = 45$)	Entecavir (0,5 mg of 1 mg) $n = 22$
Falen van verdraagbaarheid (permanent stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel als gevolg van een tijdens de behandeling opgetreden bijwerking) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl vanaf de uitgangssituatie of bevestigd serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 kopieën/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) Normale ALAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 punten daling van de CPT-score vanaf de uitgangssituatie n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)

	Onderzoek 174-0108		
Parameter	Tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg of 1 mg) n = 22
Gemiddelde verandering van de CPT-score vanaf de uitgangssituatie	-0,8	-0,9	-1,3
Gemiddelde verandering van de MELD-score vanaf de uitgangssituatie	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-waarde die de gecombineerde groepen met tenofovir vergelijkt *versus* de entecavir-groep = 0,622,

^b p-waarde die de gecombineerde groepen met tenofovir vergelijkt *versus* de entecavir-groep = 1,000.

Ervaring na meer dan 48 weken in onderzoek GS-US-174-0108

Op basis van een *non-completer/switch = failure analysis* bereikte 50% (21/42) van de patiënten die tenofovirdisoproxil, 76% (28/37) van de patiënten die emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 52% (11/21) van de patiënten die entecavir kregen, HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 168.

Ervaring bij patiënten met lamivudineresistent HBV na 240 weken (onderzoek GS-US-174-0121)

De werkzaamheid en veiligheid van 245 mg tenofovirdisoproxil werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (GS-US-174-0121) bij HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten (n = 280) met gecompenseerde leverziekte, viremie (HBV DNA $\geq$ 1.000 IE/ml), en genotypisch aangetoonde lamivudineresistentie (rtM204I/V +/- rtL180M). Slechts vijf patiënten hadden in de uitgangssituatie adefovir-geassocieerde resistentiemutaties. Honderdeenveertig en 139 volwassen patiënten werden gerandomiseerd naar een behandelingsgroep met respectievelijk tenofovirdisoproxil en emtricitabine plus tenofovirdisoproxil. De demografische gegevens in de uitgangssituatie waren vergelijkbaar voor beide behandelingsgroepen: bij aanvang was respectievelijk 52,5% van de patiënten HBeAg-negatief, 47,5% HBeAg-positief, de gemiddelde HBV DNA-spiegel was 6,5 log₁₀ kopieën/ml en de gemiddelde ALAT was 79 E/l.

Na een behandeling van 240 weken hadden 117 van de 141 patiënten (83%) die gerandomiseerd waren naar tenofovirdisoproxil HBV DNA < 400 kopieën/ml en 51 van 79 patiënten (65%) hadden ALAT-normalisatie. Na een behandeling van 240 weken met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil hadden 115 van de 139 patiënten (83%) HBV DNA < 400 kopieën/ml en 59 van 83 patiënten (71%) hadden ALAT-normalisatie. Van de HBeAg-positieve patiënten die gerandomiseerd waren naar tenofovirdisoproxil hadden 16 van 65 patiënten (25%) verlies van HBeAg en 8 van 65 patiënten (12%) hadden anti-HBe-seroconversie tot en met week 240. Bij de HBeAg-positieve patiënten die gerandomiseerd waren naar emtricitabine plus tenofovirdisoproxil hadden 13 van 68 patiënten (19%) verlies van HBeAg en 7 van 68 patiënten (10%) hadden anti-HBe-seroconversie tot en met week 240. Twee patiënten die gerandomiseerd waren naar tenofovirdisoproxil hadden verlies van HBsAg tegen week 240, maar geen seroconversie tot anti-HBs. Vijf patiënten die gerandomiseerd waren naar emtricitabine plus tenofovirdisoproxil hadden verlies van HBsAg, waarbij 2 van deze 5 patiënten seroconversie tot anti-HBs hadden.

Klinische resistentie

Vierhonderdzesentwintig HBeAg-negatieve (GS-US-174-0102, n = 250) en HBeAg-positieve (GS-US-174-0103, n = 176) patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil en vervolgens waren overgestapt op open-label behandeling met tenofovirdisoproxil, werden geëvalueerd met betrekking tot genotypische veranderingen in HBV-polymerase ten opzichte van de uitgangswaarde. Genotypische evaluaties die werden uitgevoerd voor alle patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) en 384 (n = 2) van de groep met monotherapie met tenofovirdisoproxil lieten zien dat er geen mutaties hebben plaatsgevonden die werden geassocieerd met resistentie tegen tenofovirdisoproxil.

Tweehonderdvijftien HBeAg-negatieve (GS-US-174-0102, n = 125) en HBeAg-positieve (GS-US-174-0103, n = 90) patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil en vervolgens waren overgestapt op open-label behandeling met tenofoviridisoproxil, werden geëvalueerd met betrekking tot genotypische veranderingen in HBV-polymerase ten opzichte van de uitgangswaarde. Genotypische evaluaties die werden uitgevoerd voor alle patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) en 384 (n = 2) van de groep met monotherapie met tenofoviridisoproxil lieten zien dat er geen mutaties hebben plaatsgevonden die werden geassocieerd met resistentie tegen tenofoviridisoproxil.

In onderzoek GS-US-174-0108 ontvingen 45 patiënten (inclusief 9 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties hadden) gedurende maximaal 168 weken tenofoviridisoproxil. Genotypische gegevens over gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) waren beschikbaar voor 6 van de 8 patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48. Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil. Voor 5 patiënten in de tenofoviridisoproxilgroep werd een genotype-analyse uitgevoerd na week 48. Bij geen enkele patiënt werden aminozuursubstituties aangetroffen die in verband worden gebracht met resistentie tegen tenofoviridisoproxil.

In onderzoek GS-US-174-0121 kregen 141 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiesubstituties hadden, gedurende maximaal 240 weken tenofoviridisoproxil. Cumulatief waren er 4 patiënten die een viremische episode (HBV DNA > 400 kopieën/ml) hadden bij hun laatste tijdpunt op tenofoviridisoproxil. Van deze patiënten waren sequentiegegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) voor 2 van de 4 patiënten beschikbaar. Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil.

In een pediatrisch onderzoek (GS-US-174-0115) ontvingen 52 patiënten (inclusief 6 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiemutaties hadden) eerst gedurende maximaal 72 weken geblindeerde behandeling met tenofoviridisoproxil, waarna 51/52 patiënten overstapten op open-label behandeling met tenofoviridisoproxil (tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep). Genotypische evaluaties werden uitgevoerd bij alle patiënten in deze groep met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 6), week 72 (n = 5), week 96 (n = 4), week 144 (n = 2) en week 192 (n = 3). Vierenvijftig patiënten (inclusief 2 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiemutaties hadden) ontvingen eerst gedurende 72 weken geblindeerde behandeling met placebo, en 52/54 patiënten kregen daarna tenofoviridisoproxil (PLB-tenofoviridisoproxil-groep). Genotypische evaluaties werden uitgevoerd bij alle patiënten in deze groep met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 96 (n = 17), week 144 (n = 7) en week 192 (n = 8). Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil.

In een pediatrisch onderzoek (GS-US-174-0144) waren van patiënten die geblindeerd tenofoviridisoproxil kregen, genotypische gegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) beschikbaar voor 9 van de 10 patiënten in week 48 die een plasma-HBV DNA > 400 kopieën/ml hadden. Genotypische gegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) van patiënten die waren overgestapt op open-label tenofoviridisoproxil van geblindeerd tenofoviridisoproxil (tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep) of van placebo (PLB-tenofoviridisoproxil-groep) na een geblindeerde behandeling van minimaal 48 weken waren beschikbaar voor 12 van de 16 patiënten in week 96, 4 van de 6 patiënten in week 144 en 4 van de 4 patiënten in week 192 die een plasma-HBV DNA > 400 kopieën/ml hadden. In deze isolaten werden tot week 48, 96, 144 of 192 geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil.

Pediatrische patiënten

HIV-1: in onderzoek GS-US-104-0321 werden 87 eerder behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar gedurende 48 weken behandeld met tenofoviridisoproxil

(n = 45) of placebo (n = 42) in combinatie met een geoptimaliseerde basisbehandeling (*optimised background regimen, OBR*). Als gevolg van de beperkingen van het onderzoek werd op basis van de plasma HIV-1 RNA-spiegels in week 24 niet aangetoond dat tenofoviridisoproxil voordelen biedt ten opzichte van placebo. Voor adolescente patiënten worden evenwel voordelen verwacht op basis van extrapolatie van de gegevens van volwassenen en vergelijkende farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten die een behandeling kregen met tenofoviridisoproxil of placebo bedroegen de uitgangswaarden van de gemiddelde BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -1,004 en -0,809 en van de gemiddelde BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,866 en -0,584. De gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de dubbelblinde fase) bedroegen voor de BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -0,215 en -0,165 en voor de BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,254 en -0,179 voor de tenofoviridisoproxilgroep en de placebogroep. Het gemiddelde percentage waarmee de BMD toenam, was in de tenofoviridisoproxilgroep lager dan in de placebogroep. In week 48 vertoonden zes adolescenten in de tenofoviridisoproxilgroep en één adolescent in de placebogroep een significante afname van de BMD van de lumbale wervelkolom (gedefinieerd als > 4% afname). Bij de 28 patiënten die gedurende 96 weken werden behandeld met tenofoviridisoproxil namen de BMD Z-scores af met -0,341 voor de lumbale wervelkolom en met -0,458 voor het hele lichaam.

In onderzoek GS-US-104-0352 werden 97 eerder behandelde patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar met stabiele, virologische onderdrukking onder een behandeling op basis van stavudine of zidovudine gerandomiseerd naar ofwel vervanging van stavudine of zidovudine door tenofoviridisoproxil (n = 48) ofwel voortzetting van hun oorspronkelijke behandeling (n = 49) gedurende 48 weken. In week 48 had 83% van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil en 92% van de patiënten in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine een HIV-1 RNA-spiegel van < 400 kopieën/ml. Het verschil in aantal patiënten dat in week 48 een concentratie van < 400 kopieën/ml gehandhaafd had, werd hoofdzakelijk beïnvloed door het hogere aantal stopzettingen in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil. Wanneer ontbrekende gegevens werden weggelaten, had 91% van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil en 94% van de patiënten in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine een HIV-1 RNA-spiegel van < 400 kopieën/ml in week 48.

Afnamen van de BMD zijn gemeld bij pediatrische patiënten. Bij patiënten die een behandeling kregen met tenofoviridisoproxil, of stavudine of zidovudine, bedroegen de uitgangswaarden van de gemiddelde BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -1,034 en -0,498 en van de gemiddelde BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,471 en -0,386. De gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de gerandomiseerde fase) bedroegen voor de BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk 0,032 en 0,087 en voor de BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,184 en -0,027 voor de tenofoviridisoproxilgroep en de stavudine- of zidovudinegroep. Het gemiddelde percentage waarmee het bot van de lumbale wervelkolom was toegenomen in week 48, was in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil vergelijkbaar met dat in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine. De toename van het bot van het hele lichaam was lager in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil dan in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine. Eén patiënt behandeld met tenofoviridisoproxil en geen enkele patiënt behandeld met stavudine of zidovudine had een significante (> 4%) afname van BMD van de lumbale wervelkolom in week 48. BMD Z-scores namen met -0,012 af voor de lumbale wervelkolom en met -0,338 voor het hele lichaam bij de 64 patiënten die gedurende 96 weken werden behandeld met tenofoviridisoproxil. BMD Z-scores werden niet gecorrigeerd voor lengte en gewicht.

In onderzoek GS-US-104-0352 stopten 8 van de 89 pediatrische patiënten (9,0%) die werden blootgesteld aan tenofoviridisoproxil met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofoviridisoproxil (mediane blootstelling aan tenofoviridisoproxil 331 weken).

Chronische hepatitis B: in onderzoek GS-US-174-0115 werden 106 HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met chronische HBV-infectie (HBV DNA $\geq 10^5$ kopieën/ml, verhoogde serum-ALAT-spiegels [$\geq 2 \times$ ULN] of een voorgeschiedenis van verhoogde serum-ALAT-spiegels in de afgelopen 24 maanden) gedurende 72 weken behandeld met tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) of placebo (n = 54). Patiënten mochten niet eerder zijn behandeld met tenofovirdisoproxil, maar mochten wel een behandeling op basis van interferon hebben ontvangen (> 6 maanden vóór de screening) of een andere orale anti-HBV nucleosiden-/nucleotidenbehandeling zonder tenofovirdisoproxil (> 16 weken vóór de screening). In week 72 had in totaal 88% (46/52) van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 0% (0/54) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml. Vierenzeventig procent (26/35) van de patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep had in week 72 genormaliseerde ALAT-spiegels, vergeleken met 31% (13/42) in de placebogroep. De respons op de behandeling met tenofovirdisoproxil was vergelijkbaar bij patiënten die niet eerder (n = 20) en wel eerder (n = 32) met nucleosiden/nucleotiden waren behandeld, inclusief de lamivudineresistente patiënten (n = 6). Vijfennegentig procent van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden, 84% van de patiënten die wel eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden en 83% van de lamivudineresistente patiënten bereikte in week 72 HBV DNA < 400 kopieën/ml. Eenendertig van de 32 patiënten die wel eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden hadden eerdere behandeling met lamivudine. In week 72 had 96% (27/28) van de immuunactieve patiënten (HBV DNA $\geq 10^5$ kopieën/ml, serum-ALAT > 1,5 x ULN) in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 0% (0/32) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml. Vijfenzeventig procent (21/28) van de immuunactieve patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep had in week 72 normale ALAT-spiegels, vergeleken met 34% (11/32) in de placebogroep.

Na 72 weken geblindeerde, gerandomiseerde behandeling kon elke patiënt overstappen op open-label behandeling met tenofovirdisoproxil tot week 192. Na week 72 bleef de virologische onderdrukking gehandhaafd bij de patiënten die dubbelblind tenofovirdisoproxil gevolgd door open-label tenofovirdisoproxil ontvingen (tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep): 86,5% (45/52) van de patiënten in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Onder de patiënten die placebo kregen tijdens de dubbelblinde periode, steeg het percentage patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml sterk nadat zij begonnen met open-label behandeling met tenofovirdisoproxil (PLB-tenofovirdisoproxil-groep): 74,1% (40/54) van de patiënten in de PLB-tenofovirdisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Het percentage patiënten met ALAT-normalisatie in week 192 in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep was 75,8% (25/33) onder de patiënten die in de uitgangssituatie HBeAg-positief waren, en 100,0% (2 van 2 patiënten) onder de patiënten die in de uitgangssituatie HBeAg-negatief waren. Bij vergelijkbare percentages patiënten in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep en PLB-tenofovirdisoproxil-groep (respectievelijk 37,5% en 41,7%) was sprake van seroconversie naar anti-HBe tot en met week 192.

Gegevens over de botmineraaldichtheid (BMD) uit onderzoek GS-US-174-0115 zijn samengevat in tabel 8:

Tabel 8: Beoordeling botmineraaldichtheid in de uitgangssituatie, week 72 en week 192

	Uitgangssituatie		Week 72		Week 192	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Gemiddelde (SD) BMD Z-score lumbale wervelkolom ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)

	Uitgangssituatie		Week 72		Week 192	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie ^a	n.v.t.	n.v.t.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Gemiddelde (SD) BMD Z-score hele lichaam ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score hele lichaam vanaf uitgangssituatie ^a	n.v.t.	n.v.t.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ten minste 6% afname van de BMD in de lumbale wervelkolom ^b	n.v.t.	n.v.t.	1,9% (1 patiënt)	0%	3,8% (2 patiënten)	3,7% (2 patiënten)
Ten minste 6% afname van de BMD in het hele lichaam ^b	n.v.t.	n.v.t.	0%	0%	0%	1,9% (1 patiënt)
Gemiddelde % toename BMD in de lumbale wervelkolom	n.v.t.	n.v.t.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Gemiddelde % toename BMD in het hele lichaam	n.v.t.	n.v.t.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

n.v.t. = Niet van toepassing

^a BMD Z-scores niet gecorrigeerd voor lengte en gewicht

^b Primair veiligheidseindpunt tot en met week 72

In onderzoek GS-US-174-0144 werden 89 HBeAg-negatieve en -positieve patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar met chronische hepatitis B gedurende 48 weken behandeld met eenmaal daags tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg tot een maximumdosis van 245 mg (n = 60) of placebo (n = 29). Bij de screening mochten patiënten niet eerder zijn behandeld met tenofovirdisoproxil en moesten ze HBV DNA > 10⁵ kopieën/ml (~ 4,2 log₁₀ IE/ml) en ALAT > 1,5 × de bovengrens van het normale bereik (ULN) hebben. In week 48 had 77% (46/60) van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 7% (2/29) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). Zesenzestig procent (38/58) van de patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep had in week 48 genormaliseerde ALAT-spiegels, vergeleken met 15% (4/27) in de placebogroep. Vijfentwintig procent (14/56) van de patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep en 24% (7/29) van de patiënten in de placebogroep bereikten in week 48 HBeAg-seroconversie.

De respons op behandeling met tenofovirdisoproxil was vergelijkbaar bij niet eerder en wel eerder behandelde patiënten: 76% (38/50) van de niet eerder behandelde patiënten en 80% (8/10) van de wel eerder behandelde patiënten bereikten in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). De respons op behandeling met tenofovirdisoproxil was ook vergelijkbaar bij patiënten die HBeAg-negatief waren, vergeleken met degenen die in de uitgangssituatie HBeAg-positief waren: 77% (43/56) van de HBeAg-positieve en 75,0% (3/4) van de HBeAg-negatieve patiënten bereikten in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). De verdeling van HBV-genotypes in de uitgangssituatie was vergelijkbaar tussen de tenofovirdisoproxil- en placebogroepen. De meeste

patiënten hadden genotype C (43,8%) of D (41,6%), terwijl genotypes A en B in een lagere en vergelijkbare frequentie voorkwamen (elk 6,7%). Slechts 1 patiënt gerandomiseerd naar de tenofovir-disoproxilgroep had genotype E in de uitgangssituatie. In het algemeen was de respons op behandeling met tenofovir-disoproxil vergelijkbaar voor genotypes A, B, C en E (75-100% van de patiënten bereikte in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml [69 IE/ml]), maar was het responspercentage bij patiënten met genotype D-infectie lager (55%).

Na een geblindeerde, gerandomiseerde behandeling van minimaal 48 weken kon elke patiënt overstappen op open-label behandeling met tenofovir-disoproxil tot week 192. Na week 48 bleef de virologische onderdrukking gehandhaafd bij de patiënten die dubbelblind tenofovir-disoproxil gevolgd door open-label tenofovir-disoproxil kregen (tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil-groep): 83,3% (50/60) van de patiënten in de tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml) in week 192. Onder de patiënten die placebo kregen tijdens de dubbelblinde periode, steeg het percentage patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml sterk nadat zij behandeling kregen met open-label tenofovir-disoproxil (PLB-tenofovir-disoproxil-groep): 62,1% (18/29) van de patiënten in de PLB-tenofovir-disoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Het percentage patiënten met ALAT-normalisatie in week 192 in de tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil-groep en PLB-tenofovir-disoproxil-groep was respectievelijk 79,3% en 59,3% (op basis van criteria van het centraal laboratorium). Bij vergelijkbare percentages patiënten in de tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil-groep en PLB-tenofovir-disoproxil-groep (respectievelijk 33,9% en 34,5%) was sprake geweest van HBeAg-seroconversie tot en met week 192. Bij geen van de patiënten in beide behandelingsgroepen was sprake geweest van HBsAg-seroconversie in week 192. De responspercentages op behandeling met tenofovir-disoproxil in week 192 werden voor alle genotypen A, B en C (80-100%) in de tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil-groep gehandhaafd. In week 192 werd bij patiënten met genotype D-infectie (77%) nog steeds een lager responspercentage waargenomen, maar met een verbetering vergeleken met de resultaten van week 48 (55%).

Gegevens over de botmineraaldichtheid (BMD) uit onderzoek GS-US-174-0144 zijn samengevat in tabel 9:

Tabel 9: Beoordeling botmineraaldichtheid in de uitgangssituatie, week 48 en week 192

	Uitgangssituatie		Week 48		Week 192	
	Tenofovir-disoproxil	PLB	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil
Gemiddelde (SD) BMD Z-score lumbale wervelkolom	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Gemiddelde (SD) BMD Z-score hele lichaam	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score hele lichaam vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)

Cumulatieve incidentie $\geq 4\%$ afname in BMD ^a in de lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Cumulatieve incidentie $\geq 4\%$ afname in BMD ^a in het hele lichaam vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	6,7%	0%	6,7%	0%
Gemiddelde % toename BMD in de lumbale wervelkolom	n.v.t.	n.v.t.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Gemiddelde % toename BMD in het hele lichaam	n.v.t.	n.v.t.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

n.v.t. = Niet van toepassing

^a Na week 48 waren er geen extra patiënten met $\geq 4\%$ afnames in BMD

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Viread in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met HIV en chronische hepatitis B (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tenofovirdisoproxil is een in water oplosbare ester-prodrug die *in vivo* snel wordt omgezet in tenofovir en formaldehyde.

Tenofovir wordt intracellulair omgezet in tenofovirmonofosfaat en de werkzame stof tenofovirdifosfaat.

Absorptie

Na orale toediening van tenofovirdisoproxil aan met HIV geïnfecteerde patiënten wordt tenofovirdisoproxil snel geabsorbeerd en omgezet in tenofovir. Toediening van meerdere doses tenofovirdisoproxil met een maaltijd aan patiënten met een HIV-infectie resulteerde in gemiddelde (%CV) tenofovir $C_{\max}$ -, AUC- en $C_{\min}$ -waarden van respectievelijk 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml en 64,4 (39,4%) ng/ml. De maximale tenofovirconcentratie in serum werd bij nuchtere patiënten binnen één uur bereikt en bij patiënten die de tabletten met voedsel innamen binnen twee uur. Bij nuchtere patiënten was de orale biobeschikbaarheid van tenofovir in tenofovirdisoproxil ongeveer 25%. Toediening van tenofovirdisoproxil met een vetrijke maaltijd verhoogde de orale biobeschikbaarheid, met een verhoging van de tenofovir AUC van ongeveer 40% en van de $C_{\max}$ met ongeveer 14%. Na de eerste dosis tenofovirdisoproxil bij patiënten die een maaltijd hadden gebruikt, liepen de mediane $C_{\max}$ -waarden in serum uiteen van 213 tot 375 ng/ml. Toediening van tenofovirdisoproxil met een lichte maaltijd had echter geen significant effect op de farmacokinetiek van tenofovir.

Distributie

Na intraveneuze toediening werd het steady-state volume van verdeling van tenofovir geschat op ca. 800 ml/kg. Na orale toediening van tenofovirdisoproxil wordt tenofovir verdeeld over de meeste weefsels, waarbij de hoogste concentraties zich voordoen in de nier, lever en de intestinale inhoud (preklinisch onderzoek). De *in vitro* proteïnebinding van tenofovir aan plasma- of serumproteïne was minder dan respectievelijk 0,7 en 7,2%, bij een tenofovirconcentratie van 0,01 tot 25 µg/ml.

Biotransformatie

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat tenofovirdisoproxil noch tenofovir substraten zijn voor de CYP450-enzymen. Bovendien, bij concentraties die aanzienlijk hoger waren (ca. 300 keer) dan die die *in vivo* zijn waargenomen, remde tenofovir geen *in vitro* geneesmiddelmetabolisme dat werd gemedieerd door een van de belangrijkste humane CYP450-isoformen die zijn betrokken bij geneesmiddelbiotransformatie (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 of CYP1A1/2).

Tenofovirdisoproxil in een concentratie van 100 µmol/l had op geen van de CYP450-isoformen effect, behalve CYP1A1/2, waar een kleine (6%) maar statistisch significante verlaging in metabolisme van CYP1A1/2 substraat werd opgemerkt. Op basis van deze gegevens is het niet waarschijnlijk dat klinisch significante interacties zullen optreden waarbij tenofovirdisoproxil en geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP450 zijn betrokken.

Eliminatie

Tenofovir wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, zowel door filtratie als door actief tubulair transport, waarbij ca. 70-80% van de dosis onveranderd uitgescheiden wordt in urine na intraveneuze toediening. De totale klaring is geschat op ca. 230 ml/h/kg (ca. 300 ml/min). De nierklaring is geschat op ca. 160 ml/h/kg (ca. 210 ml/min); dit is boven de glomerulusfiltratiesnelheid. Dit wijst erop, dat actieve tubulaire secretie een belangrijk deel vormt van de eliminatie van tenofovir. Na orale toediening is de terminale halfwaardetijd van tenofovir ca. 12 tot 18 uur.

In onderzoeken is vastgesteld dat de route van actieve tubulaire secretie van tenofovir via influx in proximale tubulaire cellen door de *human organic anion transporters* (hOAT) 1 en 3 en efflux in de urine door het *multidrug resistant protein 4* (MRP 4) loopt.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van tenofovir is onafhankelijk van de dosis tenofovirdisoproxil in het dosisbereik van 75 tot 600 mg, en werd niet beïnvloed door herhaalde dosering op ongeacht welk dosisniveau.

Leeftijd

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij ouderen (ouder dan 65 jaar).

Geslacht

Beperkte gegevens over de farmacokinetiek van tenofovir bij vrouwen wijzen niet op een groot geslachtseffect.

Etniciteit

De farmacokinetiek is niet specifiek onderzocht bij verschillende etnische groepen.

Pediatrische patiënten

HIV-1: de steady-state farmacokinetiek van tenofovir werd beoordeeld bij 8 met HIV-1 geïnfecteerde, adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) met een lichaamsgewicht van ≥ 35 kg. De gemiddelde ($\pm$ SD) $C_{\max}$ -waarde en AUC_{τ} -waarde zijn respectievelijk $0,38 \pm 0,13$ µg/ml en $3,39 \pm 1,22$ µg·h/ml. De blootstelling aan tenofovir die werd bereikt bij adolescente patiënten die dagelijkse orale doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij volwassenen die eenmaal daagse doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

Chronische hepatitis B: de steady-state blootstelling aan tenofovir bij met HBV geïnfecteerde adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) die een dagelijkse orale dosis tenofovirdisoproxil 245 mg kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij volwassenen die eenmaal daagse doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

De blootstelling aan tenofovir bij met HBV geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar die een dagelijkse orale dosis tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg lichaamsgewicht (tablet of granules) tot een maximumdosis van 245 mg kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar die een eenmaal daagse dosis tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg tot een maximumdosis van tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met tenofovirdisoproxil 245 mg tabletten bij kinderen jonger dan 12 jaar of bij kinderen met een nierfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Farmacokinetische parameters van tenofovir werden vastgesteld na toediening van één enkele dosis tenofovirdisoproxil 245 mg aan 40 volwassen patiënten die niet met HIV en niet met HBV geïnfecteerd waren, met verschillende maten van nierfunctiestoornis die gedefinieerd werden volgens de uitgangswaarde van de creatinineklaring (CrCl) (normale nierfunctie indien CrCl > 80 ml/min; lichte nierfunctiestoornis met CrCl = 50-79 ml/min; matig-ernstige nierfunctiestoornis met CrCl = 30-49 ml/min en ernstige nierfunctiestoornis met CrCl = 10-29 ml/min). Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie nam de gemiddelde (%CV) tenofovir-blootstelling toe van 2.185 (12%) ng·h/ml bij personen met CrCl > 80 ml/min tot 3.064 (30%) ng·h/ml resp. 6.009 (42%) ng·h/ml resp. 15.985 (45%) ng·h/ml bij patiënten met een lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis. Er wordt vermoed, dat de dosisaanbevelingen bij patiënten met een nierfunctiestoornis, met verhoogd doseringsinterval, resulteren in hogere plasma-piekconcentraties en lagere C_{min}-spiegels bij patiënten met een nierfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. De klinische implicaties hiervan zijn niet bekend.

Bij patiënten met een terminale nieraandoening (*End Stage Renal Disease, ESRD*) (CrCl < 10 ml/min) die hemodialyse nodig hebben, namen gedurende 48 uur tussen de dialyses de concentraties tenofovir aanzienlijk toe en bereikten een gemiddelde C_{max} van 1.032 ng/ml en een gemiddelde AUC_{0-48h} van 42.857 ng·h/ml.

Er wordt aanbevolen, het doseringsinterval voor tenofovirdisoproxil 245 mg aan te passen bij volwassen patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min of bij patiënten die reeds ESRD hebben en dialyse nodig hebben (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetische gegevens van tenofovir bij non-hemodialysepatiënten met een creatinineklaring < 10 ml/min en bij patiënten met ESRD die behandeld worden met peritoneale of andere vormen van dialyse, zijn niet onderzocht.

De farmacokinetiek van tenofovir bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor dosisaanbevelingen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverfunctiestoornis

Aan niet met HIV en niet met HBV geïnfecteerde volwassen patiënten met een verschillende mate van leverfunctiestoornis gedefinieerd volgens de Child-Pugh-Turcotte (CPT)-classificatie werd één enkele dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil toegediend. De farmacokinetiek van tenofovir veranderde bij personen met een leverfunctiestoornis niet substantieel, wat erop duidt dat er bij deze personen geen dosisaanpassing noodzakelijk is. De gemiddelde (%CV) tenofovir C_{max}- en AUC_{0-∞}-waarden waren bij personen met een normale leverfunctie respectievelijk 223 (34,8%) ng/ml en 2.050 (50,8%) ng·h/ml in vergelijking met 289 (46,0%) ng/ml en 2.310 (43,5%) ng·h/ml bij personen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis en 305 (24,8%) ng/ml en 2.740 (44,0%) ng·h/ml bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis.

Intracellulaire farmacokinetiek

In non-proliferatieve menselijke perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's) werd een halfwaardetijd van tenofovirdifosfaat aangetoond van ca. 50 uur, terwijl in met fytohemagglutinine gestimuleerde PBMC's een halfwaardetijd aangetoond werd van ca. 10 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie duidt niet op een speciaal risico voor mensen. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met ratten, honden en apen, met blootstellingsniveaus die hoger dan of even hoog als klinische blootstellingsniveaus waren, zijn onder meer nier- en bottoxiciteit en een afname van de serumfosfaatconcentratie gevonden, hetgeen relevant

zou kunnen zijn voor klinische doeleinden. Bottoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een verlaagde botmineraaldichtheid (BMD) (ratten en honden). Bottoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen ≥ 5 maal de blootstelling bij pediatrische of volwassen patiënten; bottoxiciteit trad bij juveniele, geïnfecteerde apen op bij zeer hoge blootstellingen na subcutane toediening (≥ 40 maal de blootstelling bij patiënten). De bevindingen in onderzoeken bij ratten en apen gaven aan dat er een substantie-afhankelijke vermindering van intestinale absorptie van fosfaat met mogelijk secundaire verlaging van de BMD was.

Genotoxiciteitsonderzoek toonde positieve resultaten in de *in vitro* muislymfoomtest, twijfelachtige resultaten bij een van de stammen die gebruikt werden in de Ames-test, en zwak positieve resultaten in een UDS-test bij primaire hepatocyten van de rat. De resultaten waren echter negatief in een *in vivo* muisbeenmerg-micronucleus-test.

Onderzoek naar orale carcinogeniteit bij ratten en muizen duidde alleen op een lage incidentie van duodenumtumoren bij een extreem hoge dosis bij muizen. Het is onwaarschijnlijk dat deze tumoren relevant zijn voor mensen.

Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, zwangerschaps- of foetale parameters. Tenofovirdisoproxil verminderde echter de *viability index* en het gewicht van de jongen in peri-/postnatale toxiciteitsonderzoeken bij toxische doses voor het moederdier.

Environmental Risk Assessment (ERA)

De werkzame stof tenofovirdisoproxil en zijn belangrijkste metabolieten zijn persistent in het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose-natrium
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat (E572)
Microkristallijne cellulose (E460)
Zetmeel (pregegelatiniseerd)

Filmomhulling

Glyceroltriacetaat (E1518)
Hypromellose (E464)
Indigokarmijn-aluminiumpigment (E132)
Lactosemonohydraat
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen, met 30 filmomhulde tabletten en een silicagel droogmiddel.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 filmomhulde tabletten en dozen met 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/200/001
EU/1/01/200/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 februari 2002
Datum van laatste verlenging: 14 december 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viread 33 mg/g granules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk schepje levert één gram granules dat 33 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat) bevat.

Hulpstof met bekend effect

Eén gram granules bevat 622 mg mannitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granules.

Witte, omhulde granules waarvan de smaak verhuld is.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

HIV-1-infectie

Viread 33 mg/g granules zijn geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten, met NRTI-resistentie of toxiciteiten die het gebruik van eerstelijns geneesmiddelen uitsluiten, in de leeftijd van 2 tot < 6 jaar en ouder dan 6 jaar voor wie een vaste toedieningsvorm niet geschikt is.

Viread 33 mg/g granules zijn ook geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen voor wie een vaste toedieningsvorm niet geschikt is.

Bij volwassenen is het bewijs dat Viread bij HIV-1-infectie baat geeft, gebaseerd op resultaten van één onderzoek onder nog niet eerder behandelde patiënten, waaronder patiënten met een hoge virusbelasting (> 100.000 kopieën/ml) en onderzoeken onder patiënten die al eerder werden behandeld met antiretrovirale middelen en die in een vroeg stadium niet meer op behandeling reageerden (< 10.000 kopieën/ml, waarbij het merendeel van de patiënten < 5.000 kopieën/ml heeft) en waarin Viread werd toegevoegd aan een stabiele basisbehandeling (voornamelijk tri-therapie).

De keuze voor het gebruik van Viread voor de behandeling van patiënten met HIV-1-infectie die reeds eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld, dient te zijn gebaseerd op individuele tests op virale resistentie en/of de behandelingsanamnese van de patiënt.

Hepatitis B-infectie

Viread 33 mg/g granules zijn geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij volwassenen voor wie een vaste toedieningsvorm niet geschikt is met:

- gecompenseerde leverziekte, met aangetoonde actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serum-alanineaminotransferase (ALAT)-spiegels en histologisch aangetoonde actieve ontsteking en/of fibrose (zie rubriek 5.1).
- aangetoond lamivudineresistent hepatitis B-virus (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

- gedecompenseerde leverziekte (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Viread 33 mg/g granules zijn ook geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar voor wie een vaste toedieningsvorm niet geschikt is, met:

- gecompenseerde leverziekte en aangetoonde immuun-actieve ziekte, d.w.z. actieve virale replicatie en aanhoudend verhoogde serum-ALAT-spiegels of histologisch aangetoonde matige tot ernstige ontsteking en/of fibrose. Met betrekking tot de beslissing om de behandeling te starten bij pediatrische patiënten, zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties en/of behandeling van chronische hepatitis B.

Dosering

HIV-1 en chronische hepatitis B

Volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar en met een gewicht van ≥ 35 kg:

De aanbevolen dosis Viread voor de behandeling van HIV of chronische hepatitis B is 245 mg, overeenkomend met 7,5 schepjes granules, eenmaal daags oraal in te nemen met voedsel.

Viread is ook verkrijgbaar als 245 mg filmomhulde tabletten voor de behandeling van HIV-1-infecties en chronische hepatitis B bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar die ≥ 35 kg wegen.

Kinderen in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar:

De aanbevolen dosis is 6,5 mg tenofovirdisoproxil per kilogram lichaamsgewicht, eenmaal daags in te nemen met voedsel. Zie tabel 1.

Beperkte klinische gegevens zijn beschikbaar voor de dosis van 6,5 mg/kg van de granules. Daarom is een nauwlettende controle van de werkzaamheid en veiligheid noodzakelijk.

Tabel 1: Dosering voor kinderen in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar

Lichaamsgewicht (kg)	Eenmaal daags Schepjes granules	Totale dosis (mg) tenofovirdisoproxil
10 tot < 12	2	65
12 tot < 14	2,5	82
14 tot < 17	3	98
17 tot < 19	3,5	114
19 tot < 22	4	131
22 tot < 24	4,5	147
24 tot < 27	5	163
27 tot < 29	5,5	180
29 tot < 32	6	196
32 tot < 34	6,5	212
34 tot < 35	7	229
≥ 35	7,5	245

Viread is ook verkrijgbaar als 123 mg, 163 mg, 204 mg filmomhulde tabletten voor de behandeling van HIV-1-infectie en chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar die ≥ 17 en < 35 kg wegen voor wie een vaste toedieningsvorm geschikt is. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van deze geneesmiddelen.

De beslissing om pediatrische patiënten (adolescenten en kinderen) te behandelen, dient te worden gebaseerd op een zorgvuldige afweging van de behoeften van de individuele patiënt en met verwijzing naar de huidige pediatrische behandelrichtlijnen, waaronder de waarde van de histologische informatie bij aanvang. De voordelen van virologische suppressie op lange termijn met voortgezette behandeling moeten worden afgewogen tegen het risico van langdurige behandeling, inclusief het ontstaan van een resistent hepatitis B-virus en de onzekerheden wat betreft de effecten op lange termijn van bot- en niertoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Serum-ALAT dient gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de behandeling van pediatrische patiënten met gecompenseerde leverziekte aanhoudend verhoogd te zijn als gevolg van HBeAg-positieve chronische hepatitis B; en gedurende ten minste 12 maanden bij patiënten met HBeAg-negatieve ziekte.

Duur van de behandeling bij volwassenen en pediatrische patiënten met chronische hepatitis B

De optimale duur van de behandeling is niet bekend. Stoppen met de behandeling kan als volgt worden overwogen:

- Bij HBeAg-positieve patiënten zonder cirrose dient de behandeling te worden toegediend gedurende ten minste 12 maanden nadat HBe-seroconversie (verlies van HBeAg en HBV DNA met detectie van anti-HBe in twee opeenvolgende serummonsters met een tussenperiode van ten minste 3-6 maanden) is bevestigd, of tot HBs-seroconversie, of tot verlies van de werkzaamheid (zie rubriek 4.4). Serum-ALAT- en HBV DNA-spiegels moeten na het stoppen van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om een eventuele late virologische terugval te kunnen waarnemen.
- Bij HBeAg-negatieve patiënten zonder cirrose dient de behandeling ten minste tot HBs-seroconversie of tot er tekenen zijn van verlies van de werkzaamheid te worden toegediend. Stoppen met de behandeling kan ook worden overwogen nadat stabiele virologische suppressie is bereikt (d.w.z. gedurende ten minste 3 jaar), mits serum-ALAT- en HBV DNA-spiegels na het stoppen van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om een eventuele late virologische terugval te kunnen waarnemen. Bij langdurige behandeling gedurende meer dan 2 jaar wordt regelmatige herbeoordeling aanbevolen om te bevestigen dat het voortzetten van de gekozen behandeling passend blijft voor de patiënt.

Bij volwassen patiënten met gedecompenseerde leverziekte of cirrose wordt staken van de behandeling niet aangeraden.

Overgeslagen dosis

Wanneer een patiënt een dosis Viread heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Viread zo snel mogelijk met voedsel innemen en doorgaan met zijn/haar normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Viread heeft overgeslagen en dit later dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt en het bijna tijd is voor zijn/haar volgende dosis, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer de patiënt binnen 1 uur na het innemen van Viread overgeeft, moet hij/zij een nieuwe dosis innemen. Wanneer de patiënt na meer dan 1 uur na het innemen van Viread overgeeft, hoeft hij/zij geen nieuwe dosis in te nemen.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Er zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan een dosisaanbeveling voor patiënten ouder dan 65 jaar gedaan kan worden (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Tenofovir wordt via de nieren uitgescheiden en de blootstelling aan tenofovir neemt toe bij patiënten met renale disfunctie.

Volwassenen

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van tenofovirdisoproxil bij volwassen patiënten met een matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min) en de veiligheidsgegevens op lange termijn zijn niet onderzocht bij lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring 50-80 ml/min). Daarom dient tenofovirdisoproxil alleen bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis te worden gebruikt als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen van behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's. Dosisaanpassingen door toepassing van tenofovirdisoproxil 33 mg/g granules worden aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min.

Lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring 50-80 ml/min)

Beperkte gegevens, afkomstig van klinisch onderzoek, ondersteunen een eenmaal daagse dosering van 245 mg tenofovirdisoproxil, overeenkomend met 7,5 schepjes granules, bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis.

Aanpassingen van de dagelijkse dosis tenofovirdisoproxil 33 mg/g granules worden aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige (creatinineklaring 30-49 ml/min) of ernstige (creatinineklaring < 30 ml/min) nierfunctiestoornis, gebaseerd op modellen van farmacokinetische gegevens bij toediening van een enkelvoudige dosis aan HIV-negatieve en niet met HBV geïnfecteerde personen met een verschillende mate van nierfunctiestoornis, waaronder terminale nieraandoening met noodzaak van hemodialyse. Deze modellen van farmacokinetische gegevens zijn niet bevestigd in klinisch onderzoek. De klinische respons op de behandeling en de nierfunctie dienen daarom nauwlettend geobserveerd te worden bij deze patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Matig-ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-49 ml/min)

Toediening van eenmaal daags 132 mg (4 schepjes) tenofovirdisoproxil 33 mg/g granules wordt aanbevolen.

Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) en hemodialysepatiënten

Voor patiënten met een creatinineklaring 20-29 ml/min: Toediening van eenmaal daags 65 mg (2 schepjes) tenofovirdisoproxil 33 mg/g granules wordt aanbevolen.

Voor patiënten met een creatinineklaring 10-19 ml/min: Toediening van eenmaal daags 33 mg (1 schepje) tenofovirdisoproxil 33 mg/g granules wordt aanbevolen.

Hemodialysepatiënten: 16,5 mg (0,5 schepje) tenofovirdisoproxil 33 mg/g granules kan na voltooiing van elke 4 uur durende hemodialysesessie worden toegediend.

Deze dosisaanpassingen zijn niet bevestigd in klinisch onderzoek. De klinische respons op de behandeling en de nierfunctie dienen daarom nauwlettend geobserveerd te worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Er kunnen geen dosisaanbevelingen worden gedaan voor non-hemodialysepatiënten met een creatinineklaring < 10 ml/min.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Als de behandeling met Viread wordt gestopt bij patiënten met chronische hepatitis B met of zonder gelijktijdige infectie met HIV, dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van exacerbatie van hepatitis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van tenofoviridisoproxil bij met HIV-1 geïnfecteerde kinderen of kinderen met chronische hepatitis B jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Viread granules moeten met het meegeleverde maatschepje worden afgemeten. Eén afgestreken schepje levert 1 g granules dat 33 mg tenofoviridisoproxil bevat. Viread granules moeten worden gemengd in een bakje met zacht voedsel waarop men niet hoeft te kauwen, zoals yoghurt, appelmoes of babyvoeding. Eén eetlepel (15 ml) zacht voedsel is nodig voor één afgestreken schepje granules. Het volledige mengsel moet onmiddellijk worden ingenomen. Viread granules mogen niet worden gemengd met vloeistoffen.

Viread dient eenmaal daags, oraal, met voedsel te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Aan alle patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, moet voor het begin van de behandeling met tenofoviridisoproxil worden aangeboden om te testen op HIV-antistoffen (zie hieronder *Gelijktijdige infectie met HIV-1 en hepatitis B*).

Hepatitis B

Patiënten moeten erop gewezen worden dat niet is bewezen dat tenofoviridisoproxil het risico van overdracht van HBV op anderen via seksueel contact of contaminatie met bloed kan voorkomen. Men dient adequate voorzorgsmaatregelen te blijven treffen.

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

- Viread dient niet gelijktijdig te worden toegediend met andere geneesmiddelen die tenofoviridisoproxil of tenofoviralfenamide bevatten.
- Viread dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend.
- Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Tripeltherapie met nucleosiden/nucleotiden

Er is bij HIV-patiënten melding gemaakt van een hoog percentage virologisch falen en de ontwikkeling van resistentie, beide in een vroeg stadium, wanneer tenofoviridisoproxil gecombineerd werd met lamivudine en abacavir of met lamivudine en didanosine in een eenmaal daagse dosering.

Effecten op de nieren en op het bot bij volwassen patiënten

Effecten op de nieren

Tenofovir wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi) zijn gemeld bij gebruik van tenofoviridisoproxil in de klinische praktijk (zie rubriek 4.8).

Controle van de nieren

Het wordt aanbevolen om bij alle patiënten de creatinineklaring te berekenen voordat wordt begonnen met de behandeling met tenofoviridisoproxil. De nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) wordt ook gecontroleerd na twee tot vier weken behandeling, na drie maanden behandeling en daarna elke

drie tot zes maanden bij patiënten zonder renale risicofactoren. Bij patiënten met risico op een nierfunctiestoornis moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.

Behandeling van de nieren

Indien bij volwassen patiënten die tenofovirdisoproxil krijgen het serumfosfaatgehalte $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) is of de creatinineklaring naar < 50 ml/min afgenomen is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie). Bij volwassen patiënten met een afname van de creatinineklaring naar < 50 ml/min of een afname van het serumfosfaatgehalte naar $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l) dient tevens het onderbreken van de behandeling met tenofovirdisoproxil overwogen te worden. Het onderbreken van de behandeling met tenofovirdisoproxil dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld.

Gelijktijdige toediening en risico op niertoxiciteit

Gebruik van tenofovirdisoproxil moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel (bijv. aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2). Indien gelijktijdig gebruik van tenofovirdisoproxil en nefrotoxische middelen onvermijdelijk is, dient de nierfunctie wekelijks te worden gecontroleerd.

Gevalen van acuut nierfalen zijn gemeld na het starten van hooggedoseerde of gecombineerde niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij patiënten die werden behandeld met tenofovirdisoproxil en die risicofactoren vertoonden voor renale disfunctie. Indien tenofovirdisoproxil gelijktijdig met een NSAID wordt toegediend, dient de nierfunctie adequaat gecontroleerd te worden.

Een hoger risico op een nierfunctiestoornis is gemeld bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen in combinatie met een met ritonavir of cobicistat versterkte proteaseremmer. Bij deze patiënten is zorgvuldige bewaking van de nierfunctie noodzakelijk (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met renale risicofactoren moet de gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil met een versterkte proteaseremmer zorgvuldig worden beoordeeld.

Tenofovirdisoproxil is niet klinisch onderzocht bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die worden uitgescheiden via dezelfde renale route, waaronder de transporteiwitten *human organic anion transporter* (hOAT) 1 en 3 of MRP 4 (bijv. cidofovir, een bekend nefrotoxisch geneesmiddel). Deze renale transporteiwitten kunnen voor de tubulaire secretie en ten dele voor de renale eliminatie van tenofovir en cidofovir verantwoordelijk zijn. Dientengevolge zou de farmacokinetiek van deze geneesmiddelen, die via dezelfde renale route worden uitgescheiden, waaronder de transporteiwitten hOAT 1 en 3 of MRP 4, veranderd kunnen zijn, als ze gelijktijdig toegediend worden. Tenzij hiervoor een duidelijke noodzaak bestaat, wordt gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen die via dezelfde renale route worden uitgescheiden niet aanbevolen, indien dit echter onvermijdbaar is, dient de renale functie wekelijks gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.5).

Nierfunctiestoornis

De veiligheid voor de nieren is met tenofovirdisoproxil alleen in zeer beperkte mate onderzocht bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 80 ml/min).

Volwassen patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min, waaronder hemodialysepatiënten

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van tenofovirdisoproxil bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Daarom dient tenofovirdisoproxil alleen te worden gebruikt als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen van behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's. Bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min) moet de dagelijkse dosis worden aangepast en dient de nierfunctie nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Effecten op het bot

Botafwijkingen, zoals osteomalacie dat zich kan manifesteren als aanhoudende of erger wordende botpijn en dat in zeldzame gevallen kan bijdragen aan het ontstaan van fracturen, zijn mogelijk gerelateerd aan door tenofovirdisoproxil geïnduceerde proximale renale tubulopathie (zie rubriek 4.8).

Afnames van de botmineraaldichtheid (BMD) zijn waargenomen met tenofovirdisoproxil in gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken met een duur tot 144 weken bij met HIV of HBV geïnfecteerde patiënten (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Deze afnames van de BMD verbeterden over het algemeen na stopzetting van de behandeling.

In andere onderzoeken (prospectieve en cross-sectionele) werden de meest uitgesproken afnames in BMD waargenomen bij patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil als onderdeel van een behandeling op basis van een versterkte proteaseremmer.

Met het oog op de botafwijkingen die in verband worden gebracht met tenofovirdisoproxil en de beperktheid van langetermijngegevens over de invloed van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid en het risico op fracturen, dienen in zijn algemeenheid alternatieve behandelingsschema's overwogen te worden voor patiënten met osteoporose of met een voorgeschiedenis van botfracturen.

Als botafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient passend medisch advies ingewonnen te worden.

Effecten op de nieren en op het bot bij pediatrie patiënten

Er bestaat onzekerheid over de effecten op lange termijn van bot- en niertoxiciteit. Bovendien kan de reversibiliteit van niertoxiciteit niet volledig worden vastgesteld. Daarom wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen om per geval de voordelen en risico's van de behandeling adequaat tegen elkaar af te wegen, om de aangewezen controle tijdens de behandeling te bepalen (met inbegrip van stopzetting van de behandeling) en om de noodzaak van suppletie te overwegen.

Effecten op de nieren

Bijwerkingen aan de nieren die overeenkwamen met proximale niertubulopathie zijn gemeld bij met HIV-1 geïnfecteerde pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar in klinisch onderzoek GS-US-104-0352 (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Controle van de nieren

Zoals bij volwassenen (zie hierboven) moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) voorafgaand aan de behandeling worden beoordeeld en tijdens de behandeling worden gecontroleerd.

Behandeling van de nieren

Indien bij pediatrie patiënten die tenofovirdisoproxil krijgen, bevestigd is dat het serumfosfaatgehalte < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie). Als nierafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient bij een nefroloog medisch advies ingewonnen te worden om een onderbreking van de behandeling met tenofovirdisoproxil te overwegen. Het onderbreken van de behandeling met tenofovirdisoproxil dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld.

Gelijktijdige toediening en risico op niertoxiciteit

Dezelfde aanbevelingen gelden als voor volwassenen (zie hierboven).

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatrie patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Een behandeling met tenofovirdisoproxil mag niet worden begonnen bij pediatrie patiënten met een nierfunctiestoornis en dient te worden gestopt bij pediatrie patiënten die een nierfunctiestoornis ontwikkelen tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil.

Effecten op het bot

Viread kan een afname van de BMD veroorzaken. De effecten van tenofovirdisoproxil-geassocieerde veranderingen van de BMD op de gezondheid van botten op lange termijn en het risico op fracturen in de toekomst zijn onzeker (zie rubriek 5.1).

Als botafwijkingen vastgesteld of vermoed worden bij pediatrische patiënten, dient bij een endocrinoloog en/of nefroloog medisch advies ingewonnen te worden.

Leverziekte

Bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan, zijn slechts zeer beperkt gegevens beschikbaar over veiligheid en werkzaamheid.

Bij met HBV geïnfecteerde patiënten met gedecompenseerde leverziekte en een Child-Pugh-Turcotte (CPT)-score > 9 zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar over veiligheid en werkzaamheid van tenofovirdisoproxil. Deze patiënten hebben mogelijk een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen aan lever en nieren. Daarom dienen de lever-, gal- en nierparameters bij deze patiëntgroep nauwlettend te worden geobserveerd.

Exacerbaties van hepatitis

Opvlammingen tijdens de behandeling: spontane exacerbaties komen relatief vaak voor bij chronische hepatitis B en worden gekenmerkt door kortstondige verhogingen van serum-ALAT. Na het starten van een antivirale behandeling kan serum-ALAT bij sommige patiënten toenemen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met gecompenseerde leverziekte gaan deze verhogingen van serum-ALAT over het algemeen niet gepaard met een verhoging van serumbilirubineconcentraties of leverdecompensatie. Patiënten met cirrose kunnen na exacerbatie van hepatitis een verhoogd risico hebben op leverdecompensatie en dienen daarom tijdens de behandeling nauwlettend gecontroleerd te worden.

Opvlammingen na het stoppen van de behandeling: acute exacerbatie van hepatitis is ook gemeld bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling tegen hepatitis B. Exacerbaties na behandeling worden doorgaans geassocieerd met stijgende HBV DNA-spiegels en de meeste lijken zelfbeperkend te zijn. Er zijn echter ernstige exacerbaties gemeld, waaronder met fatale afloop. De leverfunctie dient met regelmatige tussenpozen te worden gecontroleerd door middel van klinisch vervolgonderzoek en laboratoriumonderzoek gedurende ten minste 6 maanden na het stoppen met de behandeling van hepatitis B. Indien geschikt, kan hervatting van de behandeling van hepatitis B gerechtvaardigd zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling niet aanbevolen, omdat exacerbatie van hepatitis na het einde van de behandeling kan leiden tot leverdecompensatie.

Opvlammingen van de lever zijn bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte bijzonder ernstig en soms fataal.

Gelijktijdige infectie met hepatitis C of D: er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van tenofovir bij patiënten met gelijktijdige infectie met hepatitis C- of D-virus.

Gelijktijdige infectie met HIV-1 en hepatitis B: vanwege het risico op het ontwikkelen van HIV-resistentie dient tenofovirdisoproxil alleen te worden gebruikt als onderdeel van een geschikte antiretrovirale combinatietherapie bij patiënten met gelijktijdige HIV- en HBV-infectie. Bij patiënten met reeds aanwezige leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, doen leverfunctieafwijkingen zich tijdens de antiretrovirale combinatietherapie (CART, *combination antiretroviral therapy*) in een hogere frequentie voor en deze patiënten moeten dan ook volgens de standaardmethoden worden gecontroleerd. Als er bij dergelijke patiënten aanwijzingen zijn van een verslechtering van de leverziekte, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen. Er moet echter worden opgemerkt dat tijdens de behandeling met tenofovir toename van ALAT onderdeel kan zijn van de klaring van HBV; zie hierboven *Exacerbaties van hepatitis*.

Gebruik met bepaalde antivirale middelen tegen hepatitis-C-virus

Er is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van tenofovirdisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir,

sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de plasmaconcentraties van tenofovir verhoogt, met name bij gelijktijdige HIV-behandeling met tenofovirdisoproxil en een farmacokinetische 'booster' (ritonavir of cobicistat). De veiligheid van tenofovirdisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische 'booster' is niet vastgesteld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke risico's en voordelen in samenhang met gelijktijdige toediening van ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir met tenofovirdisoproxil in combinatie met een gebooste HIV-proteaseremmer (bijv. atazanavir of darunavir), met name bij patiënten met een verhoogd risico van een nierfunctiestoornis. Patiënten die ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gelijktijdig met tenofovirdisoproxil en een gebooste HIV-proteaseremmer gebruiken, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij HIV-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van HIV.

Immuunreacteringsyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabele en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige

blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Ouderen

Tenofovirdisoproxil is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met tenofovirdisoproxil.

Viread granules bevatten mannitol dat een licht laxerende werking kan hebben.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Op basis van de resultaten van *in vitro* experimenten en de bekende eliminatieweg van tenofovir is het potentieel voor CYP450-gemedieerde interacties van tenofovir met andere geneesmiddelen laag.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Viread dient niet gelijktijdig te worden toegediend met andere geneesmiddelen die tenofovirdisoproxil of tenofoviralfenamide bevatten.

Viread dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend.

Didanosine

Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en tabel 2).

Via de nieren uitgescheiden geneesmiddelen

Aangezien tenofovir voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, kan gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of concurreren voor actieve tubulaire secretie via transporteiwitten hOAT 1, hOAT 3 of MRP 4 (bijv. cidofovir) leiden tot een verhoging van de tenofovirconcentraties in serum en/of van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Gebruik van tenofovirdisoproxil moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Enkele voorbeelden zijn aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2, maar dit is geen volledige opsomming (zie rubriek 4.4).

Aangezien tacrolimus de nierfunctie kan aantasten, wordt nauwlettende observatie aanbevolen wanneer dit middel gelijktijdig met tenofovirdisoproxil wordt toegediend.

Andere interacties

Interacties tussen tenofovirdisoproxil enerzijds en andere geneesmiddelen anderzijds worden hieronder weergegeven in tabel 2 (een stijging wordt aangegeven als “↑”, een daling als “↓”, geen verandering als “↔”, tweemaal daags als “b.i.d.” en eenmaal daags als “q.d.”).

Tabel 2: Interacties tussen tenofovirdisoproxil en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
ANTI-INFECTIVA		
Antiretrovirale middelen		
Proteaseremmers		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Geen significant effect op de farmacokinetische parameters van lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Geen significant effect op de farmacokinetische parameters van darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
NRTI's		
Didanosine	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine.	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Verhoogde systemische blootstelling aan didanosine kan didanosinegerelateerde bijwerkingen mogelijk doen toenemen. Zelden zijn pancreatitis en lactatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine met een dosis van 400 mg per dag is gepaard gegaan met een significante afname van het aantal CD4-cellen, mogelijk veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. actief) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofovirdisoproxil toegediend, is gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van HIV-1-infectie.
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovirdisoproxil dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend (zie rubriek 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Geen klinisch significante farmacokinetische interacties wanneer tenofovirdisoproxil gelijktijdig werd toegediend met entecavir.

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Antivirale middelen tegen hepatitis-C-virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en atazanavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en darunavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische ‘booster’ (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en atazanavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovir-disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41% GS-331007²: 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}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovir-disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en lopinavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir en efavirenz leidt naar verwachting tot daling van de plasmaconcentraties van velpatasvir. Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir met efavirenz bevattende regimes wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: n.v.t. GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: n.v.t. Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

¹ Gegevens verkregen op basis van gelijktijdige toediening met ledipasvir/sofosbuvir. Toediening in fasen (tussenperiodes van 12 uur) leverde vergelijkbare uitkomsten op.

² De meest voorkomende circulerende metabooliet van sofosbuvir.

³ Onderzoek uitgevoerd met extra voxilaprevir 100 mg om blootstellingen aan voxilaprevir te bereiken die worden verwacht bij HCV-geïnfecteerde patiënten.

Onderzoek uitgevoerd met andere geneesmiddelen

Er waren geen klinisch significante farmacokinetische interacties wanneer tenofovirdisoproxil gelijktijdig werd toegediend met emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (versterkt met ritonavir), methadon, ribavirine, rifampicine, tacrolimus of het hormonale anticonceptivum norgestimaat/ethinyloestradiol.

Tenofovirdisoproxil moet samen met voedsel worden ingenomen, omdat daardoor de biobeschikbaarheid van tenofovir wordt verhoogd (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat tenofovirdisoproxil niet tot afwijkingen leidt of foetaal/neonataal toxisch is. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van tenofovirdisoproxil tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

In de literatuur werd aangetoond dat blootstelling aan tenofovirdisoproxil in het derde trimester van de zwangerschap, het risico op de overdracht van HBV van moeder op zuigeling doet afnemen als tenofovirdisoproxil wordt toegediend aan moeders, naast hepatitis B-immunoglobuline en hepatitis B-vaccins aan zuigelingen.

In drie gecontroleerde klinische onderzoeken werd aan 327 zwangere vrouwen met een chronische HBV-infectie eenmaal daags tenofovirdisoproxil (245 mg) toegediend vanaf 28 tot 32 weken zwangerschap tot 1-2 maanden postpartum. Vrouwen en hun zuigelingen werden gedurende maximaal 12 maanden na de bevalling opgevolgd. Er werden geen veiligheidssignalen waargenomen naar aanleiding van deze gegevens.

Borstvoeding

In het algemeen kan een moeder met hepatitis B borstvoeding geven, als de pasgeborene adequaat wordt behandeld voor de preventie van hepatitis B bij de geboorte.

Tenofovir wordt in de moedermelk in erg lage concentraties uitgescheiden en blootstelling van baby's via moedermelk wordt als verwaarloosbaar beschouwd. Hoewel de langetermijngegevens beperkt zijn, zijn er geen bijwerkingen gemeld bij baby's die borstvoeding kregen. Met HBV geïnfecteerde moeders die tenofovirdisoproxil gebruiken, mogen borstvoeding geven.

Om overdracht van HIV naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met HIV hun baby geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn beperkte klinische gegevens wat betreft het effect van tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter ingelicht te worden over het feit, dat er melding is gemaakt van duizeligheid tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

HIV-1 en hepatitis B: bij patiënten die tenofovirdisoproxil ontvangen, zijn in zeldzame gevallen nierfunctiestoornis, nierfalen en soms voorkomende gevallen van proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), soms leidend tot botafwijkingen (die zelden bijdragen aan het ontstaan van fracturen), gemeld. Controle van de nierfunctie wordt aanbevolen voor patiënten die Viread krijgen (zie rubriek 4.4).

HIV-1: er wordt verwacht dat ongeveer één derde van de patiënten bijwerkingen zal ervaren na behandeling met tenofovirdisoproxil in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Gewoonlijk betreft het hierbij lichte tot matig-ernstige gastro-intestinale bijwerkingen. Ongeveer 1% van de volwassen patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil is met de behandeling gestopt in verband met de gastro-intestinale problemen.

Hepatitis B: er wordt verwacht dat ongeveer één vierde van de patiënten bijwerkingen zal ervaren na behandeling met tenofovirdisoproxil, waarvan de meeste bijwerkingen licht zijn. In klinisch onderzoek onder patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, was de meest voorkomende bijwerking van tenofovirdisoproxil misselijkheid (5,4%).

Acute exacerbatie van hepatitis is gemeld bij patiënten die worden behandeld evenals bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling tegen hepatitis B (zie rubriek 4.4).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De beoordeling van bijwerkingen van tenofovirdisoproxil is gebaseerd op veiligheidsgegevens van klinisch onderzoek en postmarketingervaring. Alle bijwerkingen worden in tabel 3 weergegeven.

Klinisch onderzoek naar HIV-1: de beoordeling van bijwerkingen uit gegevens van klinisch onderzoek naar HIV-1 is gebaseerd op ervaring in twee onderzoeken onder 653 eerder behandelde volwassen patiënten die gedurende 24 weken behandeld werden met tenofovirdisoproxil (n = 443) of placebo (n = 210), in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen en ook in een dubbelblind vergelijkend gecontroleerd onderzoek waarin 600 nog niet eerder behandelde volwassen patiënten gedurende 144 weken behandeld werden met 245 mg tenofovirdisoproxil (n = 299) of stavudine (n = 301) in combinatie met lamivudine en efavirenz.

Klinisch onderzoek naar hepatitis B: de beoordeling van bijwerkingen uit gegevens van klinisch onderzoek naar HBV is voornamelijk gebaseerd op ervaringen uit twee dubbelblinde vergelijkende gecontroleerde onderzoeken waarin 641 volwassen patiënten met chronische hepatitis B en gecompenseerde leverziekte gedurende 48 weken werden behandeld met dagelijks 245 mg tenofovirdisoproxil (n = 426) of met dagelijks 10 mg adefovirdipivoxil (n = 215). De bijwerkingen die werden waargenomen bij voortgezette behandeling gedurende 384 weken waren consistent met het veiligheidsprofiel van tenofovirdisoproxil. Na een aanvankelijke vermindering met ongeveer -4,9 ml/min (berekend met de Cockcroft-Gault-formule) of -3,9 ml/min/1,73 m² (berekend met de MDRD-formule [*modification of diet in renal disease*]) na de eerste 4 weken behandeling was de gerapporteerde jaarlijkse vermindering van de nierfunctie sinds de uitgangssituatie bij met tenofovirdisoproxil behandelde patiënten -1,41 ml/min per jaar (berekend met de Cockcroft-Gault-formule) en -0,74 ml/min/1,73 m² per jaar (berekend met de MDRD-formule).

Patiënten met gedecompenseerde leverziekte: in een dubbelblind actief gecontroleerd onderzoek (GS-US-174-0108) waarbij volwassen patiënten gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 45) of emtricitabine plus tenofovirdisoproxil (n = 45) of entecavir (n = 22) werd het veiligheidsprofiel van tenofovirdisoproxil bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte beoordeeld.

In de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil stopte 7% van de patiënten met de behandeling als gevolg van een bijwerking; tot en met week 48 trad bij 9% van de patiënten een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl of een bevestigde afname van het serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl op; er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen tussen de gecombineerde behandelingsgroepen met tenofovir en de behandelingsgroep met entecavir. Na 168 weken kreeg 16% (7/45) van de tenofovirdisoproxilgroep, 4% (2/45) van de groep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 14% (3/22) van de entecavirgroep te maken met falen van verdraagbaarheid. Dertien procent (6/45) van de tenofovirdisoproxilgroep, 13% (6/45) van de groep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 9% (2/22) van de entecavirgroep had een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl of een bevestigde afname van het serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl.

In week 168 bedroeg het overlijdenspercentage in deze groep patiënten met gedecompenseerde leverziekte 13% (6/45) in de tenofovirdisoproxilgroep, 11% (5/45) in de groep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 14% (3/22) in de entecavirgroep. Het percentage dat hepatocellulair carcinoom kreeg, bedroeg 18% (8/45) in de tenofovirdisoproxilgroep, 7% (3/45) in de groep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 9% (2/22) in de entecavirgroep.

Bij personen met een hoge CPT-score in de uitgangssituatie was het risico op het ontwikkelen van ernstige bijwerkingen verhoogd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met lamivudineresistente chronische hepatitis B: er werden geen nieuwe bijwerkingen van tenofovirdisoproxil geïdentificeerd in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (GS-US-174-0121) waarin 280 lamivudineresistente patiënten gedurende 240 weken een behandeling kregen met tenofovirdisoproxil (n = 141) of emtricitabine/tenofovirdisoproxil (n = 139).

De bijwerkingen die vermoedelijk (of ten minste mogelijk) verband houden met de behandeling worden hierna genoemd per lichaamssysteem, orgaanklasse, en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) of zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabel 3: Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen die in verband gebracht worden met tenofovirdisoproxil op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik

Frequentie	Tenofovirdisoproxil
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	hypofosfatemie ¹
Soms:	hypokaliëmie ¹
Zelden:	lactaatacidose
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	duizeligheid
Vaak:	hoofdpijn
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	diarree, braken, misselijkheid
Vaak:	abdominale pijn, opgezet buik, flatulentie
Soms:	pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	
Vaak:	verhoogde transaminasen
Zelden:	hepatische steatose, hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	uitslag
Zelden:	angio-oedeem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:</i>	
Vaak:	botmineraaldichtheid verlaagd ³
Soms:	rabdomyolyse ¹ , spierzwakte ¹
Zelden:	osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen) ^{1, 2} , myopathie ¹
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>	
Soms:	verhoogd creatinine, proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi)
Zelden:	acuut nierfalen, nierfalen, acute tubulaire necrose, nefritis (waaronder acute interstitiële nefritis) ² , nefrogene diabetes insipidus
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	asthenie
Vaak:	vermoeidheid

¹ Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt vanuit gegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofovirdisoproxil.

² Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd, maar niet waargenomen in gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek of het uitgebreide toegangsprogramma van tenofovirdisoproxil. De frequentie categorie werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan tenofovirdisoproxil in gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek en het uitgebreide toegangsprogramma (n = 7.319).

³ De frequentie van deze bijwerking werd geschat op basis van veiligheidsgegevens verkregen uit verschillende klinische onderzoeken met TDF bij met HBV geïnfecteerde patiënten. Zie ook rubrieken 4.4 en 5.1.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

HIV-1 en hepatitis B:

Nierfunctiestoornis

Aangezien Viread nierschade kan veroorzaken, wordt controle van de nierfunctie aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*). Over het algemeen verdween proximale niertubulopathie vanzelf of verbeterde na stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil. Bij sommige patiënten verdwenen de afnamen in creatinineklaring echter niet volledig, hoewel de behandeling met tenofovirdisoproxil werd gestopt. Patiënten met risico op een nierfunctiestoornis (zoals patiënten met renale risicofactoren in de uitgangssituatie, voortgeschreden HIV-infectie, of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen krijgen) lopen ondanks stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Lactaatacidose

Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld met tenofovirdisoproxil in monotherapie of in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Patiënten met predisponerende factoren, zoals patiënten met gedecompenseerde leverziekte, of patiënten die gelijktijdige medicatie krijgen waarvan bekend is dat

het lactaatacidose induceert, lopen een verhoogd risico op ernstige lactaatacidose tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil, met inbegrip van fatale afloop.

HIV-1:

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Immuunreacteringsyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Hepatitis B:

Exacerbaties van hepatitis tijdens de behandeling

In onderzoek onder patiënten die nog niet eerder met nucleosiden waren behandeld, kwamen tijdens de behandeling verhogingen van ALAT > 10 maal ULN (*upper limit of normal*, bovengrens van het normale bereik) en > 2 maal de uitgangswaarde voor bij 2,6% van de patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil. De verhogingen van ALAT hadden een mediane tijd tot optreden van 8 weken, verdwenen bij voortgezette behandeling en waren in de meeste gevallen geassocieerd met een afname van de virusbelasting met $\geq 2 \log_{10}$ kopieën/ml, die voorafging aan of gelijktijdig optrad met de verhoging van ALAT. Periodieke controle van de leverfunctie tijdens de behandeling wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling

Bij patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, hebben zich klinische en laboratoriumaanwijzingen van exacerbaties van hepatitis voorgedaan na het stoppen met de behandeling van HBV (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

HIV-1

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op twee gerandomiseerde onderzoeken (onderzoek GS-US-104-0321 en GS-US-104-0352) onder 184 met HIV-1 geïnfecteerde, pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 93) of placebo/actief controlemiddel (n = 91) in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrische patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil, kwamen overeen met de bijwerkingen waargenomen in klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil bij volwassenen (zie rubrieken 4.8 *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en 5.1).

Afnamen van de BMD zijn gemeld bij pediatrische patiënten. Bij met HIV-1 geïnfecteerde adolescenten waren de BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen lager dan die waargenomen bij patiënten die placebo kregen. Bij met HIV-1 geïnfecteerde kinderen waren de BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die waren overgestapt op tenofovirdisoproxil lager dan die waargenomen bij patiënten die hun behandeling op basis van stavudine of zidovudine hadden voortgezet (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

In onderzoek GS-US-104-0352 stopten 8 van de 89 pediatrische patiënten (9,0%) die werden blootgesteld aan tenofovirdisoproxil (mediane blootstelling aan tenofovirdisoproxil 331 weken) met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen aan de nieren. Vijf

proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofovirdisoproxil. Zeven patiënten hadden geschatte waarden voor glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) tussen 70 en 90 ml/min/1,73 m². Daarvan hadden 3 patiënten een klinisch betekenisvolle afname van geschatte GFR die verbeterde na stopzetting van tenofovirdisoproxil.

Chronische hepatitis B

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op een gerandomiseerd onderzoek (onderzoek GS-US-174-0115) onder 106 adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) met chronische hepatitis B die gedurende 72 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) of placebo (n = 54), en op een gerandomiseerd onderzoek (onderzoek GS-US-174-0144) onder 89 patiënten met chronische hepatitis B (in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 60) of placebo (n = 29). De bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrie patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil, kwamen overeen met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil bij volwassenen (zie rubrieken 4.8 *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en 5.1).

Afnamen van de BMD zijn gemeld bij met HBV geïnfecteerde pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar. De BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen, waren lager dan die waargenomen bij patiënten die placebo kregen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Andere speciale patiëntgroep(en)

Ouderen

Tenofovirdisoproxil is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met tenofovirdisoproxil (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierfunctiestoornis

Aangezien tenofovirdisoproxil nefrotoxiciteit kan veroorzaken, wordt aanbevolen de nierfunctie nauwlettend te controleren bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis die met Viread worden behandeld (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2). Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatrie patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij een overdosis moet de patiënt op tekenen van toxiciteit (zie rubrieken 4.8 en 5.3) gecontroleerd worden, en waar nodig ondersteunende standaardbehandeling toegepast worden.

Behandeling

Tenofovir kan worden verwijderd door middel van hemodialyse; de mediane hemodialyseklaring van tenofovir is 134 ml/min. Het is niet bekend of tenofovir verwijderd kan worden door middel van peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik; nucleoside en nucleotide reverse transcriptase-remmers, ATC-code: J05AF07

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Tenofovirdisoproxilfumaraat is het fumaraatzout van de prodrug tenofovirdisoproxil.

Tenofovirdisoproxil wordt geabsorbeerd en omgezet in de werkzame stof tenofovir, een nucleoside-monofosfaat (nucleotide) analoog. Daarna wordt tenofovir omgezet in de actieve metaboliet, tenofovirdifosfaat, een essentiële terminator van DNA-ketens, door constitutief tot expressie gebrachte cellulaire enzymen. Tenofovirdifosfaat heeft een intracellulaire halfwaardetijd van 10 uur in geactiveerde en van 50 uur in rustende perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's).

Tenofovirdifosfaat remt HIV-1-reverse transcriptase en HBV-polymerase door directe bindingscompetitie met het natuurlijke deoxyribonucleotide-substraat en, na incorporatie in DNA, door het beëindigen van de DNA-keten. Tenofovirdifosfaat is een zwakke remmer van cellulaire polymerasen α , β en γ . In concentraties van maximaal 300 $\mu\text{mol/l}$ heeft tenofovir evenmin effect getoond op de synthese van mitochondriaal DNA of de productie van melkzuur in *in vitro* bepalingen.

Gegevens met betrekking tot HIV

Antivirale werking tegen HIV in vitro: De tenofovirconcentratie die nodig is voor 50% remming (EC_{50}) van de wild-type laboratoriumstam HIV-1_{IIIB} is 1-6 $\mu\text{mol/l}$ in lymfoïde cellijnen en 1,1 $\mu\text{mol/l}$ tegen primaire HIV-1 subtype B-isolaten in PBMC's. Tenofovir is ook werkzaam tegen HIV-1 subtypes A, C, D, E, F, G en O en tegen HIV_{BaL} in primaire monocyt/macrofagcellen. Tenofovir is *in vitro* actief tegen HIV-2, met een EC_{50} van 4,9 $\mu\text{mol/l}$ in MT-4 cellen.

Resistentie: Stammen van HIV-1 met een verminderde gevoeligheid voor tenofovir en een K65R mutatie in reverse transcriptase werden *in vitro* en bij sommige patiënten (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid) geselecteerd. Tenofovirdisoproxil dient vermeden te worden bij reeds eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten met stammen die de K65R mutatie bevatten (zie rubriek 4.4). Bovendien is een K70E substitutie in HIV-1 reverse transcriptase door tenofovir geselecteerd, die tot een licht verminderde gevoeligheid voor tenofovir leidt.

In klinisch onderzoek onder patiënten die al eerder waren behandeld, werd de anti-HIV-werking van tenofovirdisoproxil 245 mg tegen stammen van HIV-1 met resistentie tegen nucleosideremmers bestudeerd. De resultaten geven aan dat patiënten bij wie het HIV drie of meer thymidine-analoog geassocieerde mutaties (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) tot expressie bracht, waaronder ofwel de M41L of de L210W mutatie in het reverse transcriptase, een verminderde respons vertoonden op de behandeling met tenofovirdisoproxil 245 mg.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van tenofovirdisoproxil bij reeds eerder behandelde en nog niet eerder behandelde volwassenen die geïnfecteerd zijn met HIV-1, zijn aangetoond in onderzoeken met een duur van respectievelijk 48 weken en 144 weken.

In onderzoek GS-99-907 kregen 550 eerder behandelde volwassen patiënten gedurende 24 weken placebo of 245 mg tenofovirdisoproxil. De gemiddelde uitgangswaarde van de CD4-cel-telling was 427 cellen/ mm^3 , de gemiddelde uitgangswaarde van het plasma HIV-1 RNA was 3,4 $\log_{10}$ kopieën/ml (78% van de patiënten had een virusbelasting van < 5.000 kopieën/ml), en de gemiddelde duur van eerdere HIV-behandeling 5,4 jaar. Uit genotype-analyse van HIV-isolaten van 253 patiënten bij aanvang van het onderzoek bleek 94% van de patiënten HIV-1-resistentiemutaties te hebben welke in verband gebracht werden met nucleoside reverse transcriptase-remmers, 58% had mutaties veroorzaakt door proteaseremmers, en 48% mutaties door niet-nucleoside reverse transcriptase-remmers.

In week 24 bedroeg de tijdgewogen gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de $\log_{10}$ plasma HIV-1 RNA-spiegels (DAVG_{24}) respectievelijk -0,03 $\log_{10}$ kopieën/ml en -0,61 $\log_{10}$ kopieën/ml voor de placebogroep en de groep die 245 mg tenofovirdisoproxil kreeg ($p < 0,0001$). Er werd een statistisch significant verschil ten gunste van 245 mg tenofovirdisoproxil gezien in de tijdgewogen gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in week 24 (DAVG_{24}) voor de CD4-telling (+13 cellen/ mm^3 voor 245 mg tenofovirdisoproxil *versus* -11 cellen/ mm^3 voor placebo, $p = 0,0008$). De antivirale respons op tenofovirdisoproxil hield

48 weken aan (DAVG₄₈ was -0,57 log₁₀ kopieën/ml, het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 of 50 kopieën/ml was 41% resp. 18%). Bij acht (2%) patiënten die met 245 mg tenofovirdisoproxil werden behandeld, ontstond de K65R mutatie binnen de eerste 48 weken.

De 144 weken durende, dubbelblinde, actief gecontroleerde fase van het onderzoek GS-99-903 bestudeerde de werkzaamheid en veiligheid van tenofovirdisoproxil 245 mg *versus* stavudine, indien gebruikt in combinatie met lamivudine en efavirenz bij met HIV-1 geïnfecteerde volwassen patiënten die nog niet eerder een antiretrovirale behandeling hebben gehad. De gemiddelde uitgangswaarde van de CD4-cel-telling was 279 cellen/mm³, de gemiddelde uitgangswaarde van het plasma HIV-1 RNA was 4,91 log₁₀ kopieën/ml, 19% van de patiënten had een symptomatische HIV-1 infectie en 18% had AIDS. Patiënten werden gestratificeerd op uitgangswaarde van HIV-1 RNA en CD4-telling. 43% van de patiënten had een uitgangswaarde voor virusbelastingen > 100.000 kopieën/ml en 39% had CD4-cel-tellingen < 200 cellen/ml.

Uit een intent-to-treat-analyse (waarin ontbrekende gegevens en wijziging van de antiretrovirale therapie (ART) als falen werden beschouwd) bleek, dat het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 kopieën/ml en 50 kopieën/ml in week 48 van de behandeling 80% resp. 76% was in de groep die tenofovirdisoproxil 245 mg kreeg, vergeleken met 84% en 80% in de groep die stavudine kreeg. In week 144 was het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 kopieën/ml en 50 kopieën/ml 71% resp. 68% in de groep die tenofovirdisoproxil 245 mg kreeg, vergeleken met 64% en 63% in de groep die stavudine kreeg.

De gemiddelde verandering van de uitgangswaarde voor HIV-1 RNA en CD4-telling in week 48 van de behandeling was vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen (-3,09 en -3,09 log₁₀ kopieën/ml; +169 en 167 cellen/mm³ in de groep met tenofovirdisoproxil 245 mg resp. groep met stavudine). In week 144 van de behandeling bleef de gemiddelde verandering van de uitgangswaarde vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen (-3,07 en -3,03 log₁₀ kopieën/ml; +263 en +283 cellen/mm³ in de groep met tenofovirdisoproxil 245 mg resp. groep met stavudine). Een consistente respons op behandeling met tenofovirdisoproxil 245 mg werd waargenomen ongeacht de uitgangswaarde van HIV-1 RNA en CD4-telling.

De K65R mutatie deed zich voor bij een iets hoger percentage patiënten in de groep met tenofovirdisoproxil dan in de actieve controlegroep (2,7% *versus* 0,7%). In alle gevallen ging resistentie tegen efavirenz of lamivudine vooraf aan de ontwikkeling van K65R of trad hiermee gelijktijdig op. Bij acht patiënten in de groep met tenofovirdisoproxil 245 mg waren K65R mutaties van het HI-virus aanwezig, waarvan 7 in de eerste 48 weken van de behandeling ontstonden en de laatste in week 96. Tot aan week 144 werd geen verdere K65R ontwikkeling waargenomen. Eén patiënt in de groep met tenofovirdisoproxil ontwikkelde de K70E substitutie in het virus. Uit zowel de genotype- als fenotype-analyse bleken er geen andere routes te zijn van resistentie tegen tenofovir.

Gegevens met betrekking tot HBV

Antivirale werking tegen HBV in vitro: de antivirale werking van tenofovir tegen HBV *in vitro* werd onderzocht in de cellijn HepG2 2.2.15. De EC₅₀-waarden voor tenofovir lagen tussen de 0,14 en 1,5 µmol/l, met CC₅₀-waarden (50% cytotoxiciteit-concentratie) van > 100 µmol/l.

Resistentie: er zijn geen HBV-mutaties vastgesteld die zijn geassocieerd met resistentie tegen tenofovirdisoproxil (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid). In celgebaseerde onderzoeken vertoonden HBV-stammen die de met resistentie tegen lamivudine en telbivudine geassocieerde mutaties rtV173L, rtL180M en rtM204I/V tot expressie brachten, een gevoeligheid voor tenofovir van 0,7 tot 3,4 maal die van wild-type virus. HBV-stammen die de met resistentie tegen entecavir geassocieerde mutaties rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V en rtM250V tot expressie brachten, vertoonden een gevoeligheid voor tenofovir van 0,6 tot 6,9 maal die van wild-type virus. HBV-stammen die de adefovir-geassocieerde resistentiemutaties rtA181V en rtN236T tot expressie brachten, vertoonden een gevoeligheid voor tenofovir van 2,9 tot 10 maal die van wild-type virus. Virussen met de mutatie rtA181T bleven gevoelig voor tenofovir, met EC₅₀-waarden van 1,5 maal die van wild-type virus.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het aantonen van het voordeel van tenofoviridisoproxil bij gecompenseerde en gedecompenseerde ziekte is gebaseerd op virologische, biochemische en serologische responsen bij volwassenen met HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve chronische hepatitis B. Onder de behandelde patiënten waren patiënten die in de uitgangssituatie niet eerder waren behandeld, die eerder met lamivudine werden behandeld, die eerder met adefovirdipivoxil werden behandeld en patiënten met lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties. Op basis van histologische responsen is ook bij gecompenseerde patiënten een voordeel aangetoond.

Ervaring bij patiënten met gecompenseerde leverziekte in week 48 (onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103)

De resultaten over 48 weken van twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3-onderzoeken, waarin tenofoviridisoproxil werd vergeleken met adefovirdipivoxil bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte, worden hieronder in tabel 4 weergegeven. Onderzoek GS-US-174-0103 werd uitgevoerd onder 266 (gerandomiseerde en behandelde) HBeAg-positieve patiënten, terwijl onderzoek GS-US-174-0102 werd uitgevoerd onder 375 (gerandomiseerde en behandelde) patiënten die negatief waren voor HBeAg en positief voor HBeAb.

In deze beide onderzoeken was tenofoviridisoproxil significant superieur aan adefovirdipivoxil wat betreft het primaire eindpunt voor de werkzaamheid van volledige respons (gedefinieerd als HBV DNA-spiegels < 400 kopieën/ml en een verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore). Behandeling met tenofoviridisoproxil 245 mg werd ook geassocieerd met significant hogere percentages patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml wanneer werd vergeleken met behandeling met adefovirdipivoxil 10 mg. Beide behandelingen leidden tot vergelijkbare resultaten met betrekking tot de histologische respons (gedefinieerd als een verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore) in week 48 (zie tabel 4 hieronder).

In onderzoek GS-US-174-0103 had een significant hoger percentage patiënten in de tenofoviridisoproxilgroep genormaliseerde ALAT-waarden en verlies van HBsAg in week 48, vergeleken met de adefovirdipivoxilgroep (zie tabel 4 hieronder).

Tabel 4: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in week 48

	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)		Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)	
Parameter	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 125	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 90
Volledige respons (%)^a	71*	49	67*	12
Histologie Histologische respons (%) ^b	72	69	74	68
Mediane afname HBV DNA t.o.v. uitgangswaarde^c (log ₁₀ kopieën/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Genormaliseerde ALAT ^d	76	77	68*	54
Serologie (%) Verlies van HBeAg/ seroconversie	n.v.t.	n.v.t.	22/21	18/18
Verlies van HBsAg/ seroconversie	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

^a Volledige respons gedefinieerd als HBV DNA-spiegels < 400 kopieën/ml en verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore.

^b Verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore.

^c Mediane verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor HBV DNA geeft alleen het verschil weer tussen de HBV DNA-uitgangswaarde en de detectielimiet (*Limit of Detection, LOD*) van de assay.

^d De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

n.v.t. = niet van toepassing.

Tenofoviridisoproxil werd geassocieerd met significant hogere percentages patiënten met niet-waarneembaar HBV DNA (< 169 kopieën/ml [< 29 IE/ml]; de limiet voor kwantificering van de Roche Cobas Taqman HBV-assay) wanneer werd vergeleken met adefovirdipivoxil (onderzoek GS-US-174-0102 respectievelijk 91% en 56%, en onderzoek GS-US-174-0103 respectievelijk 69% en 9%).

De respons op behandeling met tenofoviridisoproxil was vergelijkbaar bij patiënten die eerder ($n = 51$) of niet eerder ($n = 375$) waren behandeld met nucleosiden en bij patiënten met normale ($n = 21$) en afwijkende ($n = 405$) uitgangswaarden voor ALAT, wanneer de onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 werden gecombineerd. Negenenveertig van de 51 reeds met nucleosiden behandelde patiënten waren eerder behandeld met lamivudine. 73% van de patiënten die eerder waren behandeld met nucleosiden en 69% van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden, bereikten volledige respons op de behandeling; 90% van de patiënten die eerder waren behandeld met nucleosiden en 88% van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden, bereikten HBV DNA-suppressie tot < 400 kopieën/ml. Alle patiënten met normale uitgangswaarden voor ALAT en 88% van de patiënten met afwijkende uitgangswaarden voor ALAT bereikten HBV DNA-suppressie tot < 400 kopieën/ml.

Ervaring van langer dan 48 weken in onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103

In onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 stapten patiënten na dubbelblinde behandeling (met of tenofoviridisoproxil 245 mg of adefovirdipivoxil 10 mg) gedurende 48 weken zonder onderbreking van de behandeling over op een open-label behandeling met tenofoviridisoproxil. In onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 bleven respectievelijk 77% en 61% van de patiënten tot en met week 384 aan het onderzoek deelnemen. In week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 werden bij voortgezette behandeling met tenofoviridisoproxil de virussuppressie en de biochemische en serologische responsen gehandhaafd (zie tabellen 5 en 6 hieronder).

Tabel 5: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-negatieve patiënten in week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 met open-label behandeling

Parameter ^a	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)											
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 125					
Week	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Genormaliseerde ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologie (%) Verlies van HBeAg/ seroconversie	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Verlies van HBsAg/ seroconversie	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 Gebaseerd op een *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Zowel patiënten die op enig moment vóór week 384 stopten met het onderzoek vanwege een in het protocol gedefinieerd eindpunt als patiënten die week 384 voltooiden, zijn opgenomen in de noemer.

^b 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling.

^c 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^d De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

^e 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling.

^f 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^g 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling.

^h 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

ⁱ 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling.

^j 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^k Eén patiënt in deze groep werd voor het eerst HBsAg-negatief bij het bezoek in week 240 en was op het moment van data-cut-off nog in het onderzoek opgenomen. Het verlies van HBsAg bij deze patiënt werd echter uiteindelijk bevestigd bij het volgende bezoek.

^l 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling.

^m 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

ⁿ De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofoviridisoproxil niet zijn meegeteld (KM-tenofoviridisoproxil).

^o 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling.

^p 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

n.v.t. = niet van toepassing.

Tabel 6: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-positieve patiënten in week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 met open-label behandeling

Parameter ^a	Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)											
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 90					
Week	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 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Genormaliseerde ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologie (%)												
Verlies van HBeAg/ seroconversie	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Verlies van HBsAg/ seroconversie	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 Gebaseerd op een *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Zowel patiënten die op enig moment vóór week 384 stopten met het onderzoek vanwege een in het protocol gedefinieerd eindpunt als patiënten die week 384 voltooiden, zijn opgenomen in de noemer.

^b 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling.

^c 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^d De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

^e 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling.

^f 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^g De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofoviridisoproxil zijn meegeteld (KM-ITT).

^h 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling.

ⁱ 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^j 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling.

^k 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^l De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofoviridisoproxil niet zijn meegeteld (KM-tenofoviridisoproxil).

^m 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling.

ⁿ 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

^o 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling.

^p 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

Gepaarde gegevens van leverbiopten bij aanvang van het onderzoek en in week 240 waren beschikbaar voor 331/489 patiënten die in week 240 bleven deelnemen aan onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 (zie tabel 7 hieronder). Vijfennegentig procent (225/237) van de patiënten zonder cirrose bij aanvang en 99% (93/94) van de patiënten met cirrose bij aanvang vertoonden óf geen verandering, óf een verbetering van fibrose (Ishak-fibrosescore). Van de 94 patiënten met cirrose bij aanvang (Ishak-fibrosescore: 5 - 6), ondervond 26% (24) geen verandering in de Ishak-fibrosescore en ondervond 72% (68) regressie van cirrose tot week 240 met een afname van de Ishak-fibrosescore met ten minste 2 punten.

Tabel 7: Histologische respons (%) bij gecompenseerde HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in week 240, vergeleken met de uitgangswaarden

	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)		Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)	
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofoviridisoproxil 245 mg n = 90 ^d
Histologische respons ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van de histologie omvatte uitsluitend patiënten met beschikbare gegevens van leverbiopten (ontbrekend = uitgesloten) tot week 240. De respons na toevoeging van emtricitabine is uitgesloten (totaal 17 patiënten over beide onderzoeken).

^b Verbetering van de Knodell-necro-ontstekingscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore.

^c 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil, gevolgd door maximaal 192 weken open-label behandeling.

^d 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door maximaal 192 weken open-label behandeling met tenofoviridisoproxil.

Ervaring met patiënten met gelijktijdige HIV-infectie die eerder waren behandeld met lamivudine

In een gerandomiseerd, 48 weken durend, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek met tenofoviridisoproxil 245 mg onder volwassen patiënten met gelijktijdige infectie met HIV-1 en chronische hepatitis B die eerder waren behandeld met lamivudine (onderzoek ACTG 5127) was de gemiddelde uitgangswaarde voor de serum-HBV DNA-spiegel bij de patiënten die gerandomiseerd waren naar de tenofovirgroep 9,45 log₁₀ kopieën/ml (n = 27). Behandeling met tenofoviridisoproxil 245 mg werd geassocieerd met een gemiddelde verandering van serum-HBV DNA ten opzichte van de uitgangswaarde van -5,74 log₁₀ kopieën/ml (n = 18) bij de patiënten voor wie er gegevens van week 48 waren. Bovendien had 61% van de patiënten in week 48 normale ALAT-waarden.

Ervaring met patiënten met aanhoudende virale replicatie (onderzoek GS-US-174-0106)

De werkzaamheid en veiligheid van tenofoviridisoproxil 245 mg of van tenofoviridisoproxil 245 mg plus 200 mg emtricitabine is onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (onderzoek GS-US-174-0106) onder HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve volwassen patiënten die tijdens de behandeling met adefovirdipivoxil 10 mg gedurende meer dan 24 weken een persistente viremie (HBV DNA ≥ 1.000 kopieën/ml) vertoonden. Bij aanvang was 57% van de patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil *versus* 60% van de patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsgroep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil, eerder behandeld met lamivudine. In totaal had behandeling met tenofoviridisoproxil in week 24 bij 66% (35/53) van de patiënten geleid tot HBV DNA < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml) *versus* 69% (36/52) van de patiënten behandeld met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil (p = 0,672). Daarnaast had 55% (29/53) van de patiënten behandeld met tenofoviridisoproxil niet-waarneembaar HBV DNA (< 169 kopieën/ml [< 29 IE/ml]; de

limiet voor kwantificering van de Roche Cobas TaqMan HBV-assay) *versus* 60% (31/52) van de patiënten behandeld met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil ($p = 0,504$). Vergelijkingen van de behandelingsgroepen na behandelingen langer dan 24 weken zijn moeilijk te interpreteren, omdat de onderzoekers de mogelijkheid hadden om over te gaan op een intensieve behandeling met open-label emtricitabine plus tenofoviridisoproxil. Langdurige onderzoeken om de voordelen/risico's van bithérapie met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil te evalueren bij patiënten die alleen met HBV zijn geïnfecteerd, zijn nog gaande.

Ervaring met patiënten met gedecompenseerde leverziekte na 48 weken (onderzoek GS-US-174-0108)
Onderzoek GS-US-174-0108 is een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd onderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid van tenofoviridisoproxil ($n = 45$), emtricitabine plus tenofoviridisoproxil ($n = 45$) en entecavir ($n = 22$) bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte werd beoordeeld. In de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil hadden de patiënten in de uitgangssituatie een gemiddelde CPT-score van 7,2, een gemiddeld HBV DNA van $5,8 \log_{10}$ kopieën/ml en een gemiddelde serum-ALAT-waarde van 61 E/l. In de uitgangssituatie was 42% (19/45) van de patiënten eerder minimaal 6 maanden met lamivudine behandeld, 20% (9/45) van de patiënten was eerder met adefovirdipivoxil behandeld en 9 van de 45 patiënten (20%) hadden lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties. De co-primaire eindpunten voor de veiligheid waren stoppen met de behandeling als gevolg van een bijwerking en een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl of een bevestigde afname van het serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl.

Bij patiënten met een CPT-score ≤ 9 bereikte 74% (29/39) van de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil en 94% (33/35) van de behandelingsgroep met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil na 48 weken behandeling een HBV DNA < 400 kopieën/ml.

In het algemeen zijn de uit dit onderzoek afkomstige gegevens te beperkt om definitieve conclusies te trekken over de vergelijking van emtricitabine plus tenofoviridisoproxil *versus* tenofoviridisoproxil (zie tabel 8 hieronder).

Tabel 8: Parameters voor veiligheid en werkzaamheid bij gedecompenseerde patiënten in week 48

Parameter	Onderzoek 174-0108		
	Tenofoviridisoproxil 245 mg ($n = 45$)	Emtricitabine 200 mg/ tenofoviridisoproxil 245 mg ($n = 45$)	Entecavir (0,5 mg of 1 mg) $n = 22$
Falen van verdraagbaarheid (permanent stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel als gevolg van een tijdens de behandeling opgetreden bijwerking) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Bevestigde toename van het serumcreatininegehalte $\geq 0,5$ mg/dl vanaf de uitgangssituatie of bevestigd serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 kopieën/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) Normale ALAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 punten daling van de CPT-score vanaf de uitgangssituatie n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)

	Onderzoek 174-0108		
Parameter	Tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg of 1 mg) n = 22
Gemiddelde verandering van de CPT-score vanaf de uitgangssituatie	-0,8	-0,9	-1,3
Gemiddelde verandering van de MELD-score vanaf de uitgangssituatie	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-waarde die de gecombineerde groepen met tenofovir vergelijkt *versus* de entecavir-groep = 0,622,

^b p-waarde die de gecombineerde groepen met tenofovir vergelijkt *versus* de entecavir-groep = 1,000.

Ervaring na meer dan 48 weken in onderzoek GS-US-174-0108

Op basis van een *non-completer/switch = failure analysis* bereikte 50% (21/42) van de patiënten die tenofoviridisoproxil, 76% (28/37) van de patiënten die emtricitabine plus tenofoviridisoproxil en 52% (11/21) van de patiënten die entecavir kregen, HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 168.

Ervaring bij patiënten met lamivudineresistent HBV na 240 weken (onderzoek GS-US-174-0121)

De werkzaamheid en veiligheid van 245 mg tenofoviridisoproxil werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (GS-US-174-0121) bij HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten (n = 280) met gecompenseerde leverziekte, viremie (HBV DNA $\geq$ 1.000 IE/ml), en genotypisch aangetoonde lamivudineresistentie (rtM204I/V +/- rtL180M). Slechts vijf patiënten hadden in de uitgangssituatie adefovir-geassocieerde resistentiemutaties. Honderdeenveertig en 139 volwassen patiënten werden gerandomiseerd naar een behandelingsgroep met respectievelijk tenofoviridisoproxil en emtricitabine plus tenofoviridisoproxil. De demografische gegevens in de uitgangssituatie waren vergelijkbaar voor beide behandelingsgroepen: bij aanvang was respectievelijk 52,5% van de patiënten HBeAg-negatief, 47,5% HBeAg-positief, de gemiddelde HBV DNA-spiegel was 6,5 log₁₀ kopieën/ml en de gemiddelde ALAT was 79 E/l.

Na een behandeling van 240 weken hadden 117 van de 141 patiënten (83%) die gerandomiseerd waren naar tenofoviridisoproxil HBV DNA < 400 kopieën/ml en 51 van 79 patiënten (65%) hadden ALAT-normalisatie. Na een behandeling van 240 weken met emtricitabine plus tenofoviridisoproxil hadden 115 van de 139 patiënten (83%) HBV DNA < 400 kopieën/ml en 59 van 83 patiënten (71%) hadden ALAT-normalisatie. Van de HBeAg-positieve patiënten die gerandomiseerd waren naar tenofoviridisoproxil hadden 16 van 65 patiënten (25%) verlies van HBeAg en 8 van 65 patiënten (12%) hadden anti-HBe-seroconversie tot en met week 240. Bij de HBeAg-positieve patiënten die gerandomiseerd waren naar emtricitabine plus tenofoviridisoproxil hadden 13 van 68 patiënten (19%) verlies van HBeAg en 7 van 68 patiënten (10%) hadden anti-HBe-seroconversie tot en met week 240. Twee patiënten die gerandomiseerd waren naar tenofoviridisoproxil hadden verlies van HBsAg tegen week 240, maar geen seroconversie tot anti-HBs. Vijf patiënten die gerandomiseerd waren naar emtricitabine plus tenofoviridisoproxil hadden verlies van HBsAg, waarbij 2 van deze 5 patiënten seroconversie tot anti-HBs hadden.

Klinische resistentie

Vierhonderdzesentwintig HBeAg-negatieve (GS-US-174-0102, n = 250) en HBeAg-positieve (GS-US-174-0103, n = 176) patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met tenofoviridisoproxil en vervolgens waren overgestapt op open-label behandeling met tenofoviridisoproxil, werden geëvalueerd met betrekking tot genotypische veranderingen in HBV-polymerase ten opzichte van de uitgangswaarde. Genotypische evaluaties die werden uitgevoerd voor alle patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) en 384 (n = 2) van de groep met monotherapie met tenofoviridisoproxil lieten zien dat er geen mutaties hebben plaatsgevonden die werden geassocieerd met resistentie tegen tenofoviridisoproxil.

Tweehonderdvijftien HBeAg-negatieve (GS-US-174-0102, n = 125) en HBeAg-positieve (GS-US-174-0103, n = 90) patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil en vervolgens waren overgestapt op open-label behandeling met tenofoviridisoproxil, werden geëvalueerd met betrekking tot genotypische veranderingen in HBV-polymerase ten opzichte van de uitgangswaarde. Genotypische evaluaties die werden uitgevoerd voor alle patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) en 384 (n = 2) van de groep met monotherapie met tenofoviridisoproxil lieten zien dat er geen mutaties hebben plaatsgevonden die werden geassocieerd met resistentie tegen tenofoviridisoproxil.

In onderzoek GS-US-174-0108 ontvingen 45 patiënten (inclusief 9 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties hadden) gedurende maximaal 168 weken tenofoviridisoproxil. Genotypische gegevens over gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) waren beschikbaar voor 6 van de 8 patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48. Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil. Voor 5 patiënten in de tenofoviridisoproxilgroep werd een genotype-analyse uitgevoerd na week 48. Bij geen enkele patiënt werden aminozuursubstituties aangetroffen die in verband worden gebracht met resistentie tegen tenofoviridisoproxil.

In onderzoek GS-US-174-0121 kregen 141 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiesubstituties hadden, gedurende maximaal 240 weken tenofoviridisoproxil. Cumulatief waren er 4 patiënten die een viremische episode (HBV DNA > 400 kopieën/ml) hadden bij hun laatste tijdpunt op tenofoviridisoproxil. Van deze patiënten waren sequentiegegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) voor 2 van de 4 patiënten beschikbaar. Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil.

In een pediatrisch onderzoek (GS-US-174-0115) ontvingen 52 patiënten (inclusief 6 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiemutaties hadden) eerst gedurende maximaal 72 weken geblindeerde behandeling met tenofoviridisoproxil, waarna 51/52 patiënten overstapten op open-label behandeling met tenofoviridisoproxil (tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep). Genotypische evaluaties werden uitgevoerd bij alle patiënten in deze groep met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 6), week 72 (n = 5), week 96 (n = 4), week 144 (n = 2) en week 192 (n = 3). Vierenvijftig patiënten (inclusief 2 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiemutaties hadden) ontvingen eerst gedurende 72 weken geblindeerde behandeling met placebo, en 52/54 patiënten kregen daarna tenofoviridisoproxil (PLB-tenofoviridisoproxil-groep). Genotypische evaluaties werden uitgevoerd bij alle patiënten in deze groep met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 96 (n = 17), week 144 (n = 7) en week 192 (n = 8). Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil.

In een pediatrisch onderzoek (GS-US-174-0144) waren van patiënten die geblindeerd tenofoviridisoproxil kregen, genotypische gegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) beschikbaar voor 9 van de 10 patiënten in week 48 die een plasma-HBV DNA > 400 kopieën/ml hadden. Genotypische gegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) van patiënten die waren overgestapt op open-label tenofoviridisoproxil van geblindeerd tenofoviridisoproxil (tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep) of van placebo (PLB-tenofoviridisoproxil-groep) na een geblindeerde behandeling van minimaal 48 weken waren beschikbaar voor 12 van de 16 patiënten in week 96, 4 van de 6 patiënten in week 144 en 4 van de 4 patiënten in week 192 die een plasma-HBV DNA > 400 kopieën/ml hadden. In deze isolaten werden tot week 48, 96, 144 of 192 geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofoviridisoproxil.

Pediatrische patiënten

HIV-1: in onderzoek GS-US-104-0321 werden 87 eerder behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar gedurende 48 weken behandeld met tenofoviridisoproxil

(n = 45) of placebo (n = 42) in combinatie met een geoptimaliseerde basisbehandeling (*optimised background regimen, OBR*). Als gevolg van de beperkingen van het onderzoek werd op basis van de plasma HIV-1 RNA-spiegels in week 24 niet aangetoond dat tenofoviridisoproxil voordelen biedt ten opzichte van placebo. Voor adolescente patiënten worden evenwel voordelen verwacht op basis van extrapolatie van de gegevens van volwassenen en vergelijkende farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten die een behandeling kregen met tenofoviridisoproxil of placebo bedroegen de uitgangswaarden van de gemiddelde BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -1,004 en -0,809 en van de gemiddelde BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,866 en -0,584. De gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de dubbelblinde fase) bedroegen voor de BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -0,215 en -0,165 en voor de BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,254 en -0,179 voor de tenofoviridisoproxilgroep en de placebogroep. Het gemiddelde percentage waarmee de BMD toenam, was in de tenofoviridisoproxilgroep lager dan in de placebogroep. In week 48 vertoonden zes adolescenten in de tenofoviridisoproxilgroep en één adolescent in de placebogroep een significante afname van de BMD van de lumbale wervelkolom (gedefinieerd als > 4% afname). Bij de 28 patiënten die gedurende 96 weken werden behandeld met tenofoviridisoproxil namen de BMD Z-scores af met -0,341 voor de lumbale wervelkolom en met -0,458 voor het hele lichaam.

In onderzoek GS-US-104-0352 werden 97 eerder behandelde patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar met stabiele, virologische onderdrukking onder een behandeling op basis van stavudine of zidovudine gerandomiseerd naar ofwel vervanging van stavudine of zidovudine door tenofoviridisoproxil (n = 48) ofwel voortzetting van hun oorspronkelijke behandeling (n = 49) gedurende 48 weken. In week 48 had 83% van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil en 92% van de patiënten in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine een HIV-1 RNA-spiegel van < 400 kopieën/ml. Het verschil in aantal patiënten dat in week 48 een concentratie van < 400 kopieën/ml gehandhaafd had, werd hoofdzakelijk beïnvloed door het hogere aantal stopzettingen in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil. Wanneer ontbrekende gegevens werden weggelaten, had 91% van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil en 94% van de patiënten in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine een HIV-1 RNA-spiegel van < 400 kopieën/ml in week 48.

Afnamen van de BMD zijn gemeld bij pediatrische patiënten. Bij patiënten die een behandeling kregen met tenofoviridisoproxil, of stavudine of zidovudine, bedroegen de uitgangswaarden van de gemiddelde BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -1,034 en -0,498 en van de gemiddelde BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,471 en -0,386. De gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de gerandomiseerde fase) bedroegen voor de BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk 0,032 en 0,087 en voor de BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,184 en -0,027 voor de tenofoviridisoproxilgroep en de stavudine- of zidovudinegroep. Het gemiddelde percentage waarmee het bot van de lumbale wervelkolom was toegenomen in week 48, was in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil vergelijkbaar met dat in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine. De toename van het bot van het hele lichaam was lager in de behandelingsgroep met tenofoviridisoproxil dan in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine. Eén patiënt behandeld met tenofoviridisoproxil en geen enkele patiënt behandeld met stavudine of zidovudine had een significante (> 4%) afname van BMD van de lumbale wervelkolom in week 48. BMD Z-scores namen met -0,012 af voor de lumbale wervelkolom en met -0,338 voor het hele lichaam bij de 64 patiënten die gedurende 96 weken werden behandeld met tenofoviridisoproxil. BMD Z-scores werden niet gecorrigeerd voor lengte en gewicht.

In onderzoek GS-US-104-0352 stopten 8 van de 89 pediatrische patiënten (9,0%) die werden blootgesteld aan tenofoviridisoproxil met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofoviridisoproxil (mediane blootstelling aan tenofoviridisoproxil 331 weken).

Chronische hepatitis B: in onderzoek GS-US-174-0115 werden 106 HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met chronische HBV-infectie (HBV DNA $\geq 10^5$ kopieën/ml, verhoogde serum-ALAT-spiegels $\geq 2 \times$ ULN] of een voorgeschiedenis van verhoogde serum-ALAT-spiegels in de afgelopen 24 maanden) gedurende 72 weken behandeld met tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) of placebo (n = 54). Patiënten mochten niet eerder zijn behandeld met tenofovirdisoproxil, maar mochten wel een behandeling op basis van interferon hebben ontvangen (> 6 maanden vóór de screening) of een andere orale anti-HBV nucleosiden-/nucleotidenbehandeling zonder tenofovirdisoproxil (> 16 weken vóór de screening). In week 72 had in totaal 88% (46/52) van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 0% (0/54) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml. Vierenzeventig procent (26/35) van de patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep had in week 72 genormaliseerde ALAT-spiegels, vergeleken met 31% (13/42) in de placebogroep. De respons op de behandeling met tenofovirdisoproxil was vergelijkbaar bij patiënten die niet eerder (n = 20) en wel eerder (n = 32) met nucleosiden/nucleotiden waren behandeld, inclusief de lamivudineresistente patiënten (n = 6). Vijfennegentig procent van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden, 84% van de patiënten die wel eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden en 83% van de lamivudineresistente patiënten bereikte in week 72 HBV DNA < 400 kopieën/ml. Eenendertig van de 32 patiënten die wel eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden, waren eerder behandeld met lamivudine. In week 72 had 96% (27/28) van de immuunactieve patiënten (HBV DNA $\geq 10^5$ kopieën/ml, serum-ALAT > 1,5 x ULN) in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 0% (0/32) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml. Vijfenzeventig procent (21/28) van de immuunactieve patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep had in week 72 normale ALAT-spiegels, vergeleken met 34% (11/32) in de placebogroep.

Na 72 weken geblindeerde, gerandomiseerde behandeling kon elke patiënt overstappen op open-label behandeling met tenofovirdisoproxil tot week 192. Na week 72 bleef de virologische onderdrukking gehandhaafd bij de patiënten die dubbelblind tenofovirdisoproxil gevolgd door open-label tenofovirdisoproxil ontvingen (tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep): 86,5% (45/52) van de patiënten in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Onder de patiënten die placebo kregen tijdens de dubbelblinde periode, steeg het percentage patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml sterk nadat zij begonnen met open-label behandeling met tenofovirdisoproxil (PLB-tenofovirdisoproxil-groep): 74,1% (40/54) van de patiënten in de PLB-tenofovirdisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Het percentage patiënten met ALAT-normalisatie in week 192 in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep was 75,8% (25/33) onder de patiënten die in de uitgangssituatie HBeAg-positief waren, en 100,0% (2 van 2 patiënten) onder de patiënten die in de uitgangssituatie HBeAg-negatief waren. Bij vergelijkbare percentages patiënten in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep en PLB-tenofovirdisoproxil-groep (respectievelijk 37,5% en 41,7%) was sprake van seroconversie naar anti-HBe tot en met week 192.

Gegevens over de botmineraaldichtheid (BMD) uit onderzoek GS-US-174-0115 zijn samengevat in tabel 9:

Tabel 9: Beoordeling botmineraaldichtheid in de uitgangssituatie, week 72 en week 192

	Uitgangssituatie		Week 72		Week 192	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil
Gemiddelde (SD) BMD Z-score lumbale wervelkolom ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)

	Uitgangssituatie		Week 72		Week 192	
	Tenofovir disoproxil- tenofovir disoproxil	PLB- tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil- tenofovir disoproxil	PLB- tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil- tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil- tenofovir disoproxil
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie ^a	n.v.t.	n.v.t.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Gemiddelde (SD) BMD Z-score hele lichaam ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score hele lichaam vanaf uitgangssituatie ^a	n.v.t.	n.v.t.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ten minste 6% afname van de BMD in de lumbale wervelkolom ^b	n.v.t.	n.v.t.	1,9% (1 patiënt)	0%	3,8% (2 patiënten)	3,7% (2 patiënten)
Ten minste 6% afname van de BMD in het hele lichaam ^b	n.v.t.	n.v.t.	0%	0%	0%	1,9% (1 patiënt)
Gemiddelde % toename BMD in de lumbale wervelkolom	n.v.t.	n.v.t.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Gemiddelde % toename BMD in het hele lichaam	n.v.t.	n.v.t.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

n.v.t. = Niet van toepassing

^a BMD Z-scores niet gecorrigeerd voor lengte en gewicht

^b Primair veiligheidseindpunt tot en met week 72

In onderzoek GS-US-174-0144 werden 89 HBeAg-negatieve en -positieve patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar met chronische hepatitis B gedurende 48 weken behandeld met eenmaal daags tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg tot een maximumdosis van 245 mg (n = 60) of placebo (n = 29). Bij de screening mochten patiënten niet eerder zijn behandeld met tenofovirdisoproxil en moesten ze HBV DNA > 10⁵ kopieën/ml (~ 4,2 log₁₀ IE/ml) en ALAT > 1,5 × de bovengrens van het normale bereik (ULN) hebben. In week 48 had 77% (46/60) van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 7% (2/29) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). Zesenzestig procent (38/58) van de patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep had in week 48 genormaliseerde ALAT-spiegels, vergeleken met 15% (4/27) in de placebogroep. Vijfentwintig procent (14/56) van de patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep en 24% (7/29) van de patiënten in de placebogroep bereikten in week 48 HBeAg-seroconversie.

De respons op behandeling met tenofovirdisoproxil was vergelijkbaar bij niet eerder en wel eerder behandelde patiënten: 76% (38/50) van de niet eerder behandelde patiënten en 80% (8/10) van de wel eerder behandelde patiënten bereikten in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). De respons op behandeling met tenofovirdisoproxil was ook vergelijkbaar bij patiënten die HBeAg-negatief waren, vergeleken met degenen die in de uitgangssituatie HBeAg-positief waren: 77% (43/56) van de HBeAg-positieve en 75,0% (3/4) van de HBeAg-negatieve patiënten bereikten in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). De verdeling van HBV-genotypes in de uitgangssituatie was vergelijkbaar tussen de tenofovirdisoproxil- en placebogroepen. De meeste

patiënten hadden genotype C (43,8%) of D (41,6%), terwijl genotypes A en B in een lagere en vergelijkbare frequentie voorkwamen (elk 6,7%). Slechts 1 patiënt gerandomiseerd naar de tenofoviridisoproxilgroep had genotype E in de uitgangssituatie. In het algemeen was de respons op behandeling met tenofoviridisoproxil vergelijkbaar voor genotypes A, B, C en E (75-100% van de patiënten bereikte in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml [69 IE/ml]), maar was het responspercentage bij patiënten met genotype D-infectie lager (55%).

Na een geblindeerde, gerandomiseerde behandeling van minimaal 48 weken kon elke patiënt overstappen op open-label behandeling met tenofoviridisoproxil tot week 192. Na week 48 bleef de virologische onderdrukking gehandhaafd bij de patiënten die dubbelblind tenofoviridisoproxil gevolgd door open-label tenofoviridisoproxil kregen (tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep): 83,3% (50/60) van de patiënten in de tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml) in week 192. Onder de patiënten die placebo kregen tijdens de dubbelblinde periode, steeg het percentage patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml sterk nadat zij behandeling kregen met open-label tenofoviridisoproxil (PLB-tenofoviridisoproxil-groep): 62,1% (18/29) van de patiënten in de PLB-tenofoviridisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Het percentage patiënten met ALAT-normalisatie in week 192 in de tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep en PLB-tenofoviridisoproxil-groep was respectievelijk 79,3% en 59,3% (op basis van criteria van het centraal laboratorium). Bij vergelijkbare percentages patiënten in de tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep en PLB-tenofoviridisoproxil-groep (respectievelijk 33,9% en 34,5%) was sprake geweest van HBeAg-seroconversie tot en met week 192. Bij geen van de patiënten in beide behandelingsgroepen was sprake geweest van HBsAg-seroconversie in week 192. De responspercentages op behandeling met tenofoviridisoproxil in week 192 werden voor alle genotypen A, B en C (80-100%) in de tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil-groep gehandhaafd. In week 192 werd bij patiënten met genotype D-infectie (77%) nog steeds een lager responspercentage waargenomen, maar met een verbetering vergeleken met de resultaten van week 48 (55%).

Gegevens over de botmineraaldichtheid (BMD) uit onderzoek GS-US-174-0144 zijn samengevat in tabel 10:

Tabel 10: Beoordeling botmineraaldichtheid in de uitgangssituatie, week 48 en week 192

	Uitgangssituatie		Week 48		Week 192	
	Tenofovir-disoproxil	PLB	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil
Gemiddelde (SD) BMD Z-score lumbale wervelkolom	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Gemiddelde (SD) BMD Z-score hele lichaam	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score hele lichaam vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Cumulatieve incidentie $\geq$ 4% afname in BMD ^a	n.v.t.	n.v.t.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%

	Uitgangssituatie		Week 48		Week 192	
	Tenofovir-disoproxil	PLB	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	Tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil
in de lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie						
Cumulatieve incidentie $\geq 4\%$ afname in BMD ^a in het hele lichaam vanaf uitgangssituatie	n.v.t.	n.v.t.	6,7%	0%	6,7%	0%
Gemiddelde % toename BMD in de lumbale wervelkolom	n.v.t.	n.v.t.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Gemiddelde % toename BMD in het hele lichaam	n.v.t.	n.v.t.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

n.v.t. = Niet van toepassing

^a Na week 48 waren er geen extra patiënten met $\geq 4\%$ afnames in BMD

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Viread in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met HIV en chronische hepatitis B (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tenofovirdisoproxil is een in water oplosbare ester-prodrug die *in vivo* snel wordt omgezet in tenofovir en formaldehyde.

Tenofovir wordt intracellulair omgezet in tenofovirmonofosfaat en de werkzame stof tenofovirdifosfaat.

Absorptie

Na orale toediening van tenfovirdisoproxil aan met HIV geïnfecteerde patiënten wordt tenfovirdisoproxil snel geabsorbeerd en omgezet in tenofovir. Toediening van meerdere doses tenfovirdisoproxil met een maaltijd aan patiënten met een HIV-infectie resulteerde in gemiddelde (%CV) tenofovir $C_{\max}$ -, AUC- en $C_{\min}$ -waarden van respectievelijk 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml en 64,4 (39,4%) ng/ml. De maximale tenofovirconcentratie in serum werd bij nuchtere patiënten binnen één uur bereikt en bij patiënten die de tabletten met voedsel innamen binnen twee uur. Bij nuchtere patiënten was de orale biobeschikbaarheid van tenofovir in tenfovirdisoproxil ongeveer 25%. Toediening van tenfovirdisoproxil met een vetrijke maaltijd verhoogde de orale biobeschikbaarheid, met een verhoging van de tenofovir AUC van ongeveer 40% en van de $C_{\max}$ met ongeveer 14%. Na de eerste dosis tenfovirdisoproxil bij patiënten die een maaltijd hadden gebruikt, liepen de mediane $C_{\max}$ -waarden in serum uiteen van 213 tot 375 ng/ml. Toediening van tenfovirdisoproxil met een lichte maaltijd had echter geen significant effect op de farmacokinetiek van tenofovir.

Distributie

Na intraveneuze toediening werd het steady-state volume van verdeling van tenofovir geschat op ca. 800 ml/kg. Na orale toediening van tenfovirdisoproxil wordt tenofovir verdeeld over de meeste weefsels, waarbij de hoogste concentraties zich voordoen in de nier, lever en de intestinale inhoud (preklinisch onderzoek). De *in vitro* proteïnebinding van tenofovir aan plasma- of serumproteïne was minder dan respectievelijk 0,7 en 7,2%, bij een tenofovirconcentratie van 0,01 tot 25 µg/ml.

Biotransformatie

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat tenofovirdisoproxil noch tenofovir substraten zijn voor de CYP450-enzymen. Bovendien, bij concentraties die aanzienlijk hoger waren (ca. 300 keer) dan die die *in vivo* zijn waargenomen, remde tenofovir geen *in vitro* geneesmiddelmetabolisme dat werd gemedieerd door een van de belangrijkste humane CYP450-isoformen die zijn betrokken bij geneesmiddelbiotransformatie (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 of CYP1A1/2).

Tenofovirdisoproxil in een concentratie van 100 µmol/l had op geen van de CYP450-isoformen effect, behalve CYP1A1/2, waar een kleine (6%) maar statistisch significante verlaging in metabolisme van CYP1A1/2 substraat werd opgemerkt. Op basis van deze gegevens is het niet waarschijnlijk dat klinisch significante interacties zullen optreden waarbij tenofovirdisoproxil en geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP450 zijn betrokken.

Eliminatie

Tenofovir wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, zowel door filtratie als door actief tubulair transport, waarbij ca. 70-80% van de dosis onveranderd uitgescheiden wordt in urine na intraveneuze toediening. De totale klaring is geschat op ca. 230 ml/h/kg (ca. 300 ml/min). De nierklaring is geschat op ca. 160 ml/h/kg (ca. 210 ml/min); dit is boven de glomerulusfiltratiesnelheid. Dit wijst erop, dat actieve tubulaire secretie een belangrijk deel vormt van de eliminatie van tenofovir. Na orale toediening is de terminale halfwaardetijd van tenofovir ca. 12 tot 18 uur.

In onderzoeken is vastgesteld dat de route van actieve tubulaire secretie van tenofovir via influx in proximale tubulaire cellen door de *human organic anion transporters* (hOAT) 1 en 3 en efflux in de urine door het *multidrug resistant protein 4* (MRP 4) loopt.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van tenofovir is onafhankelijk van de dosis tenofovirdisoproxil in het dosisbereik van 75 tot 600 mg, en werd niet beïnvloed door herhaalde dosering op ongeacht welk dosisniveau.

Leeftijd

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij ouderen (ouder dan 65 jaar).

Geslacht

Beperkte gegevens over de farmacokinetiek van tenofovir bij vrouwen wijzen niet op een groot geslachtseffect.

Etniciteit

De farmacokinetiek is niet specifiek onderzocht bij verschillende etnische groepen.

Pediatrische patiënten

HIV-1: de steady-state farmacokinetiek van tenofovir werd beoordeeld bij 8 met HIV-1 geïnfecteerde, adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) met een lichaamsgewicht van ≥ 35 kg en bij 23 met HIV-1 geïnfecteerde kinderen in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar (zie tabel 11 hieronder). De blootstelling aan tenofovir die werd bereikt bij deze pediatrische patiënten die dagelijkse orale doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen of 6,5 mg/kg lichaamsgewicht tenofovirdisoproxil tot een maximumdosis van 245 mg, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij volwassenen die eenmaal daagse doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

Tabel 11: Gemiddelde ($\pm$ SD) farmacokinetische parameters van tenofovir volgens leeftijdsgroep voor pediatrische patiënten

Dosis en preparaat	245 mg filmomhulde tablet 12 tot < 18 jaar (n = 8)	6,5 mg/kg granules 2 tot < 12 jaar (n = 23)
C_{max} (µg/ml)	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
AUC_{tau} (µg·h/ml)	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

Chronische hepatitis B: de steady-state blootstelling aan tenofovir bij met HBV geïnfecteerde adolescenten patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) die een dagelijkse orale dosis tenofovirdisoproxil 245 mg kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij volwassenen die eenmaal daagse doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

De blootstelling aan tenofovir bij met HBV geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar die een dagelijkse orale dosis tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg lichaamsgewicht (tablet of granules) tot een maximumdosis van 245 mg kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar die een eenmaal daagse dosis tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg tot een maximumdosis van tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Nierfunctiestoornis

Farmacokinetische parameters van tenofovir werden vastgesteld na toediening van één enkele dosis tenofovirdisoproxil 245 mg aan 40 volwassen patiënten die niet met HIV en niet met HBV geïnfecteerd waren, met verschillende maten van nierfunctiestoornis die gedefinieerd werden volgens de uitgangswaarde van de creatinineklaring (CrCl) bij volwassenen (normale nierfunctie indien $\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$; lichte nierfunctiestoornis met $\text{CrCl} = 50\text{-}79 \text{ ml/min}$; matig-ernstige nierfunctiestoornis met $\text{CrCl} = 30\text{-}49 \text{ ml/min}$ en ernstige nierfunctiestoornis met $\text{CrCl} = 10\text{-}29 \text{ ml/min}$). Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie nam de gemiddelde (%CV) tenofovir-blootstelling toe van 2.185 (12%) ng·h/ml bij personen met $\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$ tot 3.064 (30%) ng·h/ml resp. 6.009 (42%) ng·h/ml resp. 15.985 (45%) ng·h/ml bij patiënten met een lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis.

Farmacokinetische modellen bij toediening van een enkelvoudige dosis aan niet met HIV en niet met HBV geïnfecteerde volwassen personen met een verschillende mate van nierfunctiestoornis werden gebruikt om aanbevelingen voor de dosis en doseringsintervallen te bepalen voor volwassen personen met een verschillende mate van nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Doses van eenmaal daags 132 mg, 65 mg en 33 mg tenofovirdisoproxil granules worden aanbevolen bij volwassen patiënten met een berekende creatinineklaring (CrCl) van respectievelijk 30 tot 49 ml/min, 20 tot 29 ml/min of 10 tot 19 ml/min. Hoewel niet wordt verwacht dat deze doses exact het farmacokinetische profiel reproduceren van tenofovir bij patiënten met een normale nierfunctie die tenofovirdisoproxil 245 mg filmomhulde tabletten krijgen, worden deze geacht het beste evenwicht tussen voordelen en risico's op te leveren voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

Bij personen met een terminale nieraandoening (*End Stage Renal Disease, ESRD*) ($\text{CrCl} < 10 \text{ ml/min}$) die hemodialyse nodig hebben, wordt verwacht dat een dosis van 16,5 mg tenofovirdisoproxil na voltooiing van de hemodialyse de systemische accumulatie van tenofovir beperkt tot ongeveer 2 maal zo hoge blootstellingen in vergelijking tot de blootstellingen waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie die tenofovirdisoproxil 245 mg filmomhulde tabletten krijgen. Deze dosisaanbeveling zorgt voor een evenwicht tussen de noodzaak om geneesmiddelaccumulatie te beperken en de poging om voldoende hoge tenofovirconcentraties tijdens het doseringsinterval te houden die vergelijkbaar zijn met dalconcentraties waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie die tenofovirdisoproxil 245 mg filmomhulde tabletten krijgen.

De farmacokinetische gegevens van tenofovir bij non-hemodialysepatiënten met een creatinineklaring $< 10 \text{ ml/min}$ en bij patiënten met ESRD die behandeld worden met peritoneale of andere vormen van dialyse, zijn niet onderzocht.

De farmacokinetiek van tenofovir bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor dosisaanbevelingen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverfunctiestoornis

Aan niet met HIV en niet met HBV geïnfecteerde volwassen patiënten met een verschillende mate van leverfunctiestoornis gedefinieerd volgens de Child-Pugh-Turcotte (CPT)-classificatie werd één enkele dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil toegediend. De farmacokinetiek van tenofovir veranderde bij personen met een leverfunctiestoornis niet substantieel, wat erop duidt dat er bij deze personen geen dosisaanpassing noodzakelijk is. De gemiddelde (%CV) tenofovir $C_{\max}$ - en $AUC_{0-\infty}$ -waarden waren bij personen met een normale leverfunctie respectievelijk 223 (34,8%) ng/ml en 2.050 (50,8%) ng·h/ml in vergelijking met 289 (46,0%) ng/ml en 2.310 (43,5%) ng·h/ml bij personen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis en 305 (24,8%) ng/ml en 2.740 (44,0%) ng·h/ml bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis.

Intracellulaire farmacokinetiek

In non-proliferatieve menselijke perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's) werd een halfwaardetijd van tenofovirdifosfaat aangetoond van ca. 50 uur, terwijl in met fytohemagglutinine gestimuleerde PBMC's een halfwaardetijd aangetoond werd van ca. 10 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie duidt niet op een speciaal risico voor mensen. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met ratten, honden en apen, met blootstellingsniveaus die hoger dan of even hoog als klinische blootstellingsniveaus waren, zijn onder meer nier- en bottoxiciteit en een afname van de serumfosfaatconcentratie gevonden, hetgeen relevant zou kunnen zijn voor klinische doeleinden. Bottoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een verlaagde botmineraaldichtheid (BMD) (ratten en honden). Bottoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen ≥ 5 maal de blootstelling bij pediatrische of volwassen patiënten; bottoxiciteit trad bij juveniele, geïnfecteerde apen op bij zeer hoge blootstellingen na subcutane toediening (≥ 40 maal de blootstelling bij patiënten). De bevindingen in onderzoeken bij ratten en apen gaven aan dat er een substantie-afhankelijke vermindering van intestinale absorptie van fosfaat met mogelijk secundaire verlaging van de BMD was.

Genotoxiciteitsonderzoek toonde positieve resultaten in de *in vitro* muislymfoomtest, twijfelachtige resultaten bij een van de stammen die gebruikt werden in de Ames-test, en zwak positieve resultaten in een UDS-test bij primaire hepatocyten van de rat. De resultaten waren echter negatief in een *in vivo* muisbeenmerg-micronucleus-test.

Onderzoek naar orale carcinogeniteit bij ratten en muizen duidde alleen op een lage incidentie van duodenumtumoren bij een extreem hoge dosis bij muizen. Het is onwaarschijnlijk dat deze tumoren relevant zijn voor mensen.

Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, zwangerschaps- of foetale parameters. Tenofovirdisoproxil verminderde echter de *viability index* en het gewicht van de jongen in peri-/postnatale toxiciteitsonderzoeken bij toxische doses voor het moederdier.

Environmental Risk Assessment (ERA)

De werkzame stof tenofovirdisoproxil en zijn belangrijkste metabolieten zijn persistent in het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethylcellulose (E462)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Mannitol (E421)
Siliciumdioxide (E551)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen, met 60 g granules en een maatschepje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/200/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 februari 2002
Datum van laatste verlenging: 14 december 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Duitsland

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ierland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

TEKST VOOR ETIKET OP FLES EN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viread 123 mg filmomhulde tabletten
tenofovirdisoproxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 123 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten.
30 tabletten.

90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten.
90 (3 flessen à 30) tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/200/004 30 filmomhulde tabletten
EU/1/01/200/005 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Viread 123 mg [Alleen op de buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. [Alleen op de buitenverpakking]

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Alleen op de buitenverpakking]

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

TEKST VOOR ETIKET OP FLES EN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viread 163 mg filmomhulde tabletten
tenofovirdisoproxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 163 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten.
30 tabletten.

90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten.
90 (3 flessen à 30) tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/200/006 30 filmomhulde tabletten
EU/1/01/200/007 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Viread 163 mg [Alleen op de buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. [Alleen op de buitenverpakking]

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Alleen op de buitenverpakking]

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

TEKST VOOR ETIKET OP FLES EN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viread 204 mg filmomhulde tabletten
tenofovirdisoproxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 204 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten.
30 tabletten.

90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten.
90 (3 flessen à 30) tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/200/008 30 filmomhulde tabletten
EU/1/01/200/009 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Viread 204 mg [Alleen op de buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. [Alleen op de buitenverpakking]

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Alleen op de buitenverpakking]

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

TEKST VOOR ETIKET OP FLES EN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viread 245 mg filmomhulde tabletten
tenofovirdisoproxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 245 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten.
30 tabletten.

90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten.
90 (3 flessen à 30) tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/200/001 30 filmomhulde tabletten
EU/1/01/200/002 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Viread 245 mg [Alleen op de buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. [Alleen op de buitenverpakking]

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Alleen op de buitenverpakking]

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

TEKST VOOR ETIKET OP FLES EN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viread 33 mg/g granules
tenofovirdisoproxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk schepje levert één gram granules dat 33 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat) bevat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat mannitol.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 g granules.

Gebruik het meegeleverde maatschepje.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/200/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Viread granules [Alleen op de buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. [Alleen op de buitenverpakking]

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Alleen op de buitenverpakking]

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Viread 123 mg filmomhulde tabletten tenofovirdisoproxil

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Viread en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt uw kind dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Viread en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Viread bevat de werkzame stof *tenofovirdisoproxil*. Deze werkzame stof is een *antiretroviraal* of antiviraal geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van infectie met HIV of HBV of beide. Tenofovir is een *nucleotide reverse transcriptase-remmer*, over het algemeen bekend als een NRTI, en werkt door het belemmeren van de normale werking van een enzym (bij HIV *reverse transcriptase*, bij hepatitis B *DNA-polymerase*), dat voor de virussen noodzakelijk is om zich te kunnen vermenigvuldigen. Viread moet bij HIV altijd gebruikt worden in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infectie.

Viread 123 mg tabletten zijn een behandeling voor infectie met HIV (Humaan Immunodeficiëntie Virus).

Viread 123 mg tabletten zijn voor gebruik bij kinderen. Ze zijn alleen geschikt voor:

- **kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar**
- **die 17 kg tot minder dan 22 kg wegen**
- **die reeds zijn behandeld** met andere HIV-geneesmiddelen die niet meer volledig effectief zijn als gevolg van de ontwikkeling van resistentie of die bijwerkingen hebben veroorzaakt.

Viread 123 mg tabletten zijn ook een behandeling voor chronische hepatitis B, een infectie met HBV (hepatitis B-virus).

Viread 123 mg tabletten zijn voor gebruik bij kinderen. Ze zijn alleen geschikt voor:

- **kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar**
- **die 17 kg tot minder dan 22 kg wegen.**

Uw kind hoeft geen HIV-infectie te hebben om met Viread behandeld te worden voor HBV.

Dit geneesmiddel biedt geen genezing van HIV-infectie. Het is mogelijk dat uw kind in de tijd dat het Viread gebruikt toch infecties of andere ziektes die verband houden met HIV-infectie krijgt. Uw kind kan ook HBV overbrengen op anderen, daarom is het belangrijk om voorzorgsmaatregelen te treffen om het infecteren van andere mensen te voorkomen.

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet geven?

- **Uw kind is allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

→ Als dit voor uw kind geldt, **licht dan zijn/haar arts onmiddellijk in en geef Viread niet.**

Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Viread 123 mg tabletten zijn bij HIV alleen geschikt **voor kinderen die reeds zijn behandeld** met andere HIV-geneesmiddelen die niet meer volledig effectief zijn als gevolg van de ontwikkeling van resistentie of die bijwerkingen hebben veroorzaakt.
- **Controleer de leeftijd en het gewicht van uw kind** om te zien of Viread 123 mg tabletten geschikt zijn; zie *Kinderen en jongeren tot 18 jaar*.

Het risico op overdracht van HBV op anderen door seksueel contact of contact met besmet bloed wordt niet verminderd door Viread. U moet voorzorgsmaatregelen blijven nemen om dit te voorkomen.

Neem contact op met de arts of apotheker van uw kind voordat u dit middel geeft.

- **Als uw kind een nierziekte heeft gehad of als onderzoeken problemen met zijn/haar nieren aan het licht hebben gebracht.** Viread mag niet worden gegeven aan kinderen die problemen met de nieren hebben. Viread kan de nieren van uw kind aantasten tijdens de behandeling. Voordat met de behandeling begonnen wordt, kan de arts van uw kind bloedonderzoeken laten doen om de nierfunctie van uw kind te beoordelen. De arts van uw kind kan ook tijdens de behandeling bloedonderzoeken laten doen om te controleren hoe de nieren van uw kind werken.

Viread wordt gewoonlijk niet gebruikt met andere geneesmiddelen die de nieren van uw kind kunnen beschadigen (zie *Neemt uw kind nog andere geneesmiddelen in?*). Indien dit onvermijdbaar is, zal de arts van uw kind de nierfunctie van uw kind eenmaal per week controleren.

- **Als uw kind lijdt aan botontkalking (osteoporose),** een voorgeschiedenis heeft van botfracturen of problemen heeft met de botten.

Botproblemen (die zich uiten als aanhoudende of erger wordende botpijn, en soms tot botbreuken leiden) kunnen ook optreden als gevolg van beschadiging van de tubulussellen van de nieren (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Vertel het de arts van uw kind als uw kind botpijn of -breuken heeft.

Tenofovirdisoproxil kan ook verlies van botmassa veroorzaken. Het duidelijkste botverlies werd waargenomen in klinische onderzoeken wanneer patiënten werden behandeld met tenofovirdisoproxil in combinatie met een versterkte proteaseremmer.

Over het algemeen geldt dat het effect van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid op lange termijn en het toekomstige risico op breuken bij volwassenen en kinderen onzeker zijn.

Sommige volwassen patiënten met HIV die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale

combinatietherapie, gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Verschijnselen van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan de arts van uw kind in.

- **Overleg met de arts van uw kind als uw kind een leverziekte, waaronder hepatitis (leverontsteking), heeft of vroeger gehad heeft.** Patiënten met een leverziekte, waaronder chronische hepatitis B of C, die behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale levercomplicaties. Als uw kind een hepatitis B-infectie heeft, zal de arts van uw kind zorgvuldig overwegen wat de beste behandeling voor hem/haar is. Indien uw kind een leverziekte of chronische hepatitis B-infectie heeft of vroeger gehad heeft, kan de arts van uw kind bloedonderzoeken laten verrichten om zijn/haar leverfunctie te controleren.
- **Let op infecties.** Als uw kind een voortgeschreden HIV-infectie (AIDS) heeft en een infectie heeft, kan het symptomen van infectie en ontsteking, of verslechtering van de symptomen van een bestaande infectie ontwikkelen, zodra wordt begonnen met de behandeling met Viread. Deze symptomen kunnen erop duiden dat het verbeterde immuunsysteem (natuurlijke afweer) van uw kind zich tegen een infectie teweer stelt. Let op verschijnselen van ontsteking of infectie zodra uw kind begint met het innemen van Viread. Als u verschijnselen van ontsteking of infectie waarneemt, **licht de arts van uw kind dan onmiddellijk in.**

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat uw kind is gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van zijn/haar HIV-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat uw kind symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met de arts van uw kind.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Viread 123 mg tabletten zijn **alleen geschikt** voor:

- **met HIV-1 geïnficeerde kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar die 17 kg tot minder dan 22 kg wegen en die reeds zijn behandeld** met andere HIV-geneesmiddelen die niet meer volledig effectief zijn als gevolg van de ontwikkeling van resistentie of die bijwerkingen hebben veroorzaakt.
- **met HBV geïnficeerde kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar die 17 kg tot minder dan 22 kg wegen.**

Viread 123 mg tabletten zijn **niet** geschikt voor de volgende groepen:

- **Niet voor** kinderen die minder dan 17 kg of 22 kg of meer wegen. Neem contact op met de arts van uw kind als het gewicht van uw kind buiten het toegestane bereik valt.
- **Niet voor** kinderen jonger dan 6 jaar en jongeren van 12 tot 18 jaar.

Zie rubriek 3, *Hoe neemt uw kind dit middel in?*, voor de dosering.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Viread nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

- **Stop niet met het gebruik van andere anti-HIV-geneesmiddelen** die de arts van uw kind heeft voorgeschreven wanneer uw kind begint met het innemen van Viread als hij/zij zowel

HBV als HIV heeft.

- **Geef Viread niet** als uw kind reeds andere geneesmiddelen inneemt die tenofovirdisoproxil of tenofovirafenamide bevatten. Geef Viread niet tegelijkertijd met geneesmiddelen die adefovirdipivoxil bevatten (een middel dat wordt gebruikt voor de behandeling van chronische hepatitis B).
- **Het is erg belangrijk de arts van uw kind in te lichten als uw kind andere geneesmiddelen gebruikt die zijn/haar nieren kunnen beschadigen.**

Deze omvatten:

- aminoglycosiden, pentamidine of vancomycine (tegen bacteriële infecties),
 - amfotericine B (tegen schimmelinfecties),
 - foscarnet, ganciclovir of cidofovir (tegen virusinfecties),
 - interleukine-2 (voor behandeling van kanker),
 - adefovirdipivoxil (tegen HBV),
 - tacrolimus (voor het onderdrukken van het immuunsysteem),
 - niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's, voor het verlichten van bot- of spierpijn).
- **Andere geneesmiddelen die didanosine bevatten (tegen HIV-infectie):** Het gebruik van Viread met andere antivirale geneesmiddelen die didanosine bevatten, kan de bloedspiegels van didanosine doen stijgen en het aantal CD4-cellen doen afnemen. Zelden is melding gemaakt van ontsteking van de alvleesklier en van melkzuuracidose (te veel melkzuur in het bloed), die soms overlijden veroorzaakte, wanneer geneesmiddelen met tenofovirdisoproxil en didanosine samen werden ingenomen. De arts van uw kind zal zorgvuldig overwegen of uw kind met combinaties van tenofovir en didanosine behandeld zal worden.
 - **Het is ook belangrijk om uw arts in te lichten** als u ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir krijgt ter behandeling van een hepatitis-C-infectie.

Waarop moet uw kind letten met eten en drinken?

Geef Viread met voedsel (bijvoorbeeld een maaltijd of tussendoortje).

Zwangerschap en borstvoeding

Is uw kind zwanger, denkt uw kind zwanger te zijn of geeft uw kind borstvoeding? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind voordat uw kind dit geneesmiddel gebruikt.

- **Indien uw kind** tijdens haar zwangerschap **Viread heeft gebruikt**, zal de arts van uw kind regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van de baby te controleren. Bij kinderen van wie de moeder geneesmiddelen zoals Viread (NRTI's) heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen het virus op tegen het risico op bijwerkingen.
- Als uw kind geïnfecteerd is met het hepatitis B-virus en de baby van uw kind een behandeling heeft gekregen om de overdracht van hepatitis B bij de geboorte te voorkomen, dan kan uw kind mogelijk borstvoeding geven aan haar baby, maar neem eerst contact op met de arts van uw kind voor meer informatie.
- Heeft uw kind HIV? Laat haar dan geen borstvoeding geven. Het HIV-virus kan in de moedermelk komen. De baby kan daardoor ook HIV krijgen. Geeft uw kind borstvoeding? Of wil uw kind borstvoeding geven? **Neem dan zo snel mogelijk contact op met de arts van uw kind.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Viread kan duizeligheid veroorzaken. Als uw kind zich duizelig voelt wanneer het Viread inneemt, mag **het geen voertuig besturen of met de fiets rijden** en mag het geen machines of gereedschap gebruiken.

Viread bevat lactose

Licht de arts van uw kind in voordat u Viread geeft. Als u van de arts van uw kind te horen heeft gekregen dat uw kind bepaalde suikers niet verdraagt, overleg dan met de arts van uw kind voordat uw kind dit geneesmiddel gebruikt.

Viread bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt uw kind dit middel in?

Uw kind moet dit middel altijd innemen precies zoals zijn/haar arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

De aanbevolen dosering is:

- **Kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar die 17 kg tot minder dan 22 kg wegen:**
1 tablet per dag met voedsel (bijvoorbeeld een maaltijd of tussendoortje).

De arts van uw kind zal het gewicht van uw kind controleren.

Uw kind moet altijd de door zijn/haar arts aanbevolen dosis innemen. Dit is om ervoor te zorgen dat zijn/haar geneesmiddel volledig effectief is en om het risico op de ontwikkeling van resistentie tegen de behandeling te verminderen. U mag de dosis alleen veranderen wanneer de arts van uw kind dat zegt.

Bij HIV zal de arts van uw kind Viread samen met andere antiretrovirale geneesmiddelen voorschrijven.

Raadpleeg de bijsluiters van de andere antiretrovirale middelen voor aanwijzingen hoe deze geneesmiddelen moeten worden ingenomen.

Heeft uw kind te veel van dit middel ingenomen?

Als uw kind per ongeluk te veel Viread tabletten heeft ingenomen, kan het een verhoogde kans hebben op mogelijke bijwerkingen van dit middel (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Raadpleeg dan de arts van uw kind of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles met de tabletten bij u, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat uw kind heeft ingenomen.

Is uw kind vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat uw kind geen dosis Viread overslaat. Als uw kind een dosis overslaat, probeer dan te achterhalen wanneer het de dosis had moeten innemen.

- **Als er minder dan 12 uur zijn verstreken** na het gebruikelijke tijdstip van innemen, moet uw kind deze zo spoedig mogelijk innemen, en daarna zijn/haar volgende dosis op het gewone tijdstip nemen.

- **Als er meer dan 12 uur zijn verstreken** na het gebruikelijke tijdstip van innemen, vergeet de overgeslagen dosis dan gewoon. Wacht en geef de volgende dosis op het gewone tijdstip. Geef geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als uw kind minder dan 1 uur na het innemen van Viread overgeeft, geef uw kind dan een nieuwe tablet. Uw kind hoeft geen nieuwe tablet in te nemen, als hij/zij meer dan 1 uur na het innemen van Viread heeft overgegeven.

Als uw kind stopt met het innemen van dit middel

Uw kind mag niet met het innemen van Viread stoppen zonder zijn/haar arts te raadplegen. Stoppen met de behandeling met Viread kan de werkzaamheid van de door de arts van uw kind aanbevolen behandeling verminderen.

Als uw kind hepatitis B of zowel HIV als hepatitis B (gelijktijdige infectie) heeft, is het erg belangrijk om niet te stoppen met zijn/haar behandeling met Viread zonder eerst de arts van uw kind geraadpleegd te hebben. Bij sommige patiënten duiden bloedonderzoeken of symptomen erop dat hun hepatitis verslechterd was na het stoppen met Viread. Eventueel moeten er gedurende een aantal maanden na het stoppen met de behandeling bloedonderzoeken bij uw kind uitgevoerd worden. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen met de behandeling niet aanbevolen, omdat dit bij sommige patiënten kan leiden tot verergering van hun hepatitis.

- Overleg met de arts van uw kind voordat uw kind om welke reden dan ook stopt met het gebruik van Viread, vooral als uw kind bijwerkingen ondervindt of een andere ziekte heeft.
- Licht de arts van uw kind onmiddellijk in over nieuwe of ongebruikelijke verschijnselen na het stoppen met de behandeling van uw kind, in het bijzonder verschijnselen die u met hepatitis B-infectie in verband brengt.
- Neem contact op met de arts van uw kind voordat uw kind opnieuw begint met het innemen van Viread tabletten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de HIV-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de HIV-middelen zelf. De arts van uw kind zal uw kind op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Mogelijke ernstige bijwerkingen: licht onmiddellijk de arts van uw kind in

- **Melkzuuracidose** (te veel melkzuur in het bloed) is een **zelden** voorkomende (kan bij hoogstens 1 op de 1.000 patiënten optreden), maar ernstige bijwerking die een fatale afloop kan hebben. De volgende bijwerkingen kunnen verschijnselen van melkzuuracidose zijn:
 - diep, snel ademen
 - slaperigheid
 - misselijkheid, braken en buikpijn
- Als u vermoedt dat uw kind **melkzuuracidose** heeft, **neem dan onmiddellijk contact op met de arts van uw kind.**

Andere mogelijke, ernstige bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **soms** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 100 patiënten optreden):

- **pijn in de buik** (onderbuik) veroorzaakt door een ontsteking van de alvleesklier
- beschadiging van de tubulussellen van de nieren

De volgende bijwerkingen komen **zelden** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 1.000 patiënten optreden):

- nierontsteking, **veel moeten plassen en dorstgevoel**
- **veranderingen in de urine** van uw kind en **rugpijn** veroorzaakt door nierproblemen, waaronder nierfalen
- zachter worden van de botten (met **botpijn** en soms resulterend in botbreuken), dit kan optreden als gevolg van beschadiging van de tubulussellen van de nieren
- **vervetting van de lever**

→ **Neem contact op met de arts van uw kind wanneer u denkt dat bij uw kind een van deze ernstige bijwerkingen optreedt.**

Meest voorkomende bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **zeer vaak** voor (deze kunnen bij minstens 10 op de 100 patiënten optreden):

- diarree, braken, misselijkheid, duizeligheid, uitslag, zich zwak voelen

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- daling van het fosfaatgehalte in het bloed

Andere mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **vaak** voor (deze kunnen bij hoogstens 10 op de 100 patiënten optreden):

- winderigheid, verlies van botmassa

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- problemen met de lever

De volgende bijwerkingen komen **soms** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 100 patiënten optreden):

- afbraak van spierweefsel, spierpijn of spierzwakte

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- daling van het kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd creatinine in het bloed
- problemen met de alveesklier

De afbraak van spierweefsel, het zachter worden van de botten (met botpijn en soms resulterend in botbreuken), spierpijn, spierzwakte en een daling van het kalium- of fosfaatgehalte in het bloed kunnen het gevolg zijn van beschadiging van de tubulussellen van de nieren.

De volgende bijwerkingen komen **zelden** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 1.000 patiënten optreden):

- pijn in de buik (onderbuik) veroorzaakt door een ontsteking van de lever
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof in dit middel is** tenofovir. Elke Viread tablet bevat 123 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat).
- **De andere stoffen in dit middel zijn** microkristallijne cellulose (E460), zetmeel (pregegelatiniseerd), croscarmellose-natrium, lactosemonohydraat en magnesiumstearaat (E572) (tabletkern) en lactosemonohydraat, hypromellose (E464), titaniumdioxide (E171) en glyceroltriacetaat (E1518) (tabletmhulling). Zie rubriek 2 “Viread bevat lactose”.

Hoe ziet Viread eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Viread 123 mg filmomhulde tabletten zijn witte, driehoekige, filmomhulde tabletten met een diameter van 8,5 mm, met aan de ene kant gegraveerd “GSI” en aan de andere kant “150”. Viread 123 mg filmomhulde tabletten worden geleverd in flessen met 30 tabletten. Elke fles bevat een silicagel droogmiddel dat in de fles moet worden bewaard ter bescherming van uw tabletten. Het silicagel droogmiddel bevindt zich in een afzonderlijk zakje of busje en mag niet worden doorgeslikt.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles met 30 filmomhulde tabletten en dozen met 3 flessen met 30 filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Viread 163 mg filmomhulde tabletten tenofovirdisoproxil

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Viread en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt uw kind dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Viread en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Viread bevat de werkzame stof *tenofovirdisoproxil*. Deze werkzame stof is een *antiretroviraal* of antiviraal geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van infectie met HIV of HBV of beide. Tenofovir is een *nucleotide reverse transcriptase-remmer*, over het algemeen bekend als een NRTI, en werkt door het belemmeren van de normale werking van een enzym (bij HIV *reverse transcriptase*, bij hepatitis B *DNA-polymerase*), dat voor de virussen noodzakelijk is om zich te kunnen vermenigvuldigen. Viread moet bij HIV altijd gebruikt worden in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infectie.

Viread 163 mg tabletten zijn een behandeling voor infectie met HIV (Humaan Immunodeficiëntie Virus).

Viread 163 mg tabletten zijn voor gebruik bij kinderen. Ze zijn alleen geschikt voor:

- **kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar**
- **die 22 kg tot minder dan 28 kg wegen**
- **die reeds zijn behandeld** met andere HIV-geneesmiddelen die niet meer volledig effectief zijn als gevolg van de ontwikkeling van resistentie of die bijwerkingen hebben veroorzaakt.

Viread 163 mg tabletten zijn ook een behandeling voor chronische hepatitis B, een infectie met HBV (hepatitis B-virus).

Viread 163 mg tabletten zijn voor gebruik bij kinderen. Ze zijn alleen geschikt voor:

- **kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar**
- **die 22 kg tot minder dan 28 kg wegen.**

Uw kind hoeft geen HIV-infectie te hebben om met Viread behandeld te worden voor HBV.

Dit geneesmiddel biedt geen genezing van HIV-infectie. Het is mogelijk dat uw kind in de tijd dat het Viread gebruikt toch infecties of andere ziektes die verband houden met HIV-infectie krijgt. Uw kind kan ook HBV overbrengen op anderen, daarom is het belangrijk om voorzorgsmaatregelen te treffen om het infecteren van andere mensen te voorkomen.

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet geven?

- **Uw kind is allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

→ Als dit voor uw kind geldt, **licht dan zijn/haar arts onmiddellijk in en geef Viread niet.**

Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Viread 163 mg tabletten zijn bij HIV alleen geschikt **voor kinderen die reeds zijn behandeld** met andere HIV-geneesmiddelen die niet meer volledig effectief zijn als gevolg van de ontwikkeling van resistentie of die bijwerkingen hebben veroorzaakt.
- **Controleer de leeftijd en het gewicht van uw kind** om te zien of Viread 163 mg tabletten geschikt zijn; zie *Kinderen en jongeren tot 18 jaar*.

Het risico op overdracht van HBV op anderen door seksueel contact of contact met besmet bloed wordt niet verminderd door Viread. Spreek met de arts van uw kind over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen.

Neem contact op met de arts of apotheker van uw kind voordat u dit middel geeft.

- **Als uw kind een nierziekte heeft gehad of als onderzoeken problemen met zijn/haar nieren aan het licht hebben gebracht.** Viread mag niet worden gegeven aan kinderen die problemen met de nieren hebben. Viread kan de nieren van uw kind aantasten tijdens de behandeling. Voordat met de behandeling begonnen wordt, kan de arts van uw kind bloedonderzoeken laten doen om de nierfunctie van uw kind te beoordelen. De arts van uw kind kan ook tijdens de behandeling bloedonderzoeken laten doen om te controleren hoe de nieren van uw kind werken.

Viread wordt gewoonlijk niet gebruikt met andere geneesmiddelen die de nieren van uw kind kunnen beschadigen (zie *Neemt uw kind nog andere geneesmiddelen in?*). Indien dit onvermijdbaar is, zal de arts van uw kind de nierfunctie van uw kind eenmaal per week controleren.

- **Als uw kind lijdt aan botontkalking (osteoporose),** een voorgeschiedenis heeft van botfracturen of problemen heeft met de botten.

Botproblemen (die zich uiten als aanhoudende of erger wordende botpijn, en soms tot botbreuken leiden) kunnen ook optreden als gevolg van beschadiging van de tubulussellen van de nieren (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Vertel het de arts van uw kind als uw kind botpijn of -breuken heeft.

Tenofovirdisoproxil kan ook verlies van botmassa veroorzaken. Het duidelijkste botverlies werd waargenomen in klinische onderzoeken wanneer patiënten werden behandeld met tenofovirdisoproxil in combinatie met een versterkte proteaseremmer.

Over het algemeen geldt dat het effect van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid op lange termijn en het toekomstige risico op breuken bij volwassenen en kinderen onzeker zijn.

Sommige volwassen patiënten met HIV die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale

combinatietherapie, gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Verschijnselen van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan de arts van uw kind in.

- **Overleg met de arts van uw kind als uw kind een leverziekte, waaronder hepatitis (leverontsteking), heeft of vroeger gehad heeft.** Patiënten met een leverziekte, waaronder chronische hepatitis B of C, die behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale levercomplicaties. Als uw kind een hepatitis B-infectie heeft, zal de arts van uw kind zorgvuldig overwegen wat de beste behandeling voor hem/haar is. Indien uw kind een leverziekte of chronische hepatitis B-infectie heeft of vroeger gehad heeft, kan de arts van uw kind bloedonderzoeken laten verrichten om zijn/haar leverfunctie te controleren.
- **Let op infecties.** Als uw kind een voortgeschreden HIV-infectie (AIDS) heeft en een infectie heeft, kan het symptomen van infectie en ontsteking, of verslechtering van de symptomen van een bestaande infectie ontwikkelen, zodra wordt begonnen met de behandeling met Viread. Deze symptomen kunnen erop duiden dat het verbeterde immuunsysteem (natuurlijke afweer) van uw kind zich tegen een infectie teweer stelt. Let op verschijnselen van ontsteking of infectie zodra uw kind begint met het innemen van Viread. Als u verschijnselen van ontsteking of infectie waarneemt, **licht de arts van uw kind dan onmiddellijk in.**

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat uw kind is gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van zijn/haar HIV-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat uw kind symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met de arts van uw kind.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Viread 163 mg tabletten zijn **alleen geschikt** voor:

- **met HIV-1 geïnfekteerde kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar die 22 kg tot minder dan 28 kg wegen en die reeds zijn behandeld** met andere HIV-geneesmiddelen die niet meer volledig effectief zijn als gevolg van de ontwikkeling van resistentie of die bijwerkingen hebben veroorzaakt.
- **met HBV geïnfekteerde kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar die 22 kg tot minder dan 28 kg wegen.**

Viread 163 mg tabletten zijn **niet** geschikt voor de volgende groepen:

- **Niet voor** kinderen die minder dan 22 kg of 28 kg of meer wegen. Neem contact op met de arts van uw kind als het gewicht van uw kind buiten het toegestane bereik valt.
- **Niet voor** kinderen jonger dan 6 jaar en jongeren van 12 tot 18 jaar.

Zie rubriek 3, *Hoe neemt uw kind dit middel in?*, voor de dosering.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Viread nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

- **Stop niet met het gebruik van andere anti-HIV-geneesmiddelen** die de arts van uw kind heeft voorgeschreven wanneer uw kind begint met het innemen van Viread als hij/zij zowel

HBV als HIV heeft.

- **Geef Viread niet** als uw kind reeds andere geneesmiddelen inneemt die tenofovirdisoproxil of tenofovirafenamide bevatten. Geef Viread niet tegelijkertijd met geneesmiddelen die adefovirdipivoxil bevatten (een middel dat wordt gebruikt voor de behandeling van chronische hepatitis B).
- **Het is erg belangrijk de arts van uw kind in te lichten als uw kind andere geneesmiddelen gebruikt die zijn/haar nieren kunnen beschadigen.**

Deze omvatten:

- aminoglycosiden, pentamidine of vancomycine (tegen bacteriële infecties),
 - amfotericine B (tegen schimmelinfecties),
 - foscarnet, ganciclovir of cidofovir (tegen virusinfecties),
 - interleukine-2 (voor behandeling van kanker),
 - adefovirdipivoxil (tegen HBV),
 - tacrolimus (voor het onderdrukken van het immuunsysteem),
 - niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's, voor het verlichten van bot- of spierpijn).
- **Andere geneesmiddelen die didanosine bevatten (tegen HIV-infectie):** Het gebruik van Viread met andere antivirale geneesmiddelen die didanosine bevatten, kan de bloedspiegels van didanosine doen stijgen en het aantal CD4-cellen doen afnemen. Zelden is melding gemaakt van ontsteking van de alvleesklier en van melkzuuracidose (te veel melkzuur in het bloed), die soms overlijden veroorzaakte, wanneer geneesmiddelen met tenofovirdisoproxil en didanosine samen werden ingenomen. De arts van uw kind zal zorgvuldig overwegen of uw kind met combinaties van tenofovir en didanosine behandeld zal worden.
 - **Het is ook belangrijk om uw arts in te lichten** als u ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir krijgt ter behandeling van een hepatitis-C-infectie.

Waarop moet uw kind letten met eten en drinken?

Geef Viread met voedsel (bijvoorbeeld een maaltijd of tussendoortje).

Zwangerschap en borstvoeding

Is uw kind zwanger, denkt uw kind zwanger te zijn of geeft uw kind borstvoeding? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind voordat uw kind dit geneesmiddel gebruikt.

- **Indien uw kind** tijdens haar zwangerschap **Viread heeft gebruikt**, zal de arts van uw kind regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van de baby te controleren. Bij kinderen van wie de moeder geneesmiddelen zoals Viread (NRTI's) heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen het virus op tegen het risico op bijwerkingen.
- Als uw kind geïnfecteerd is met het hepatitis B-virus en de baby van uw kind een behandeling heeft gekregen om de overdracht van hepatitis B bij de geboorte te voorkomen, dan kan uw kind mogelijk borstvoeding geven aan haar baby, maar neem eerst contact op met de arts van uw kind voor meer informatie.
- Heeft uw kind HIV? Laat haar dan geen borstvoeding geven. Het HIV-virus kan in de moedermelk komen. De baby kan daardoor ook HIV krijgen. Geeft uw kind borstvoeding? Of

wil uw kind borstvoeding geven? **Neem dan zo snel mogelijk contact op met de arts van uw kind.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Viread kan duizeligheid veroorzaken. Als uw kind zich duizelig voelt wanneer het Viread inneemt, mag **het geen voertuig besturen of met de fiets rijden** en mag het geen machines of gereedschap gebruiken.

Viread bevat lactose

Licht de arts van uw kind in voordat u Viread geeft. Als u van de arts van uw kind te horen heeft gekregen dat uw kind bepaalde suikers niet verdraagt, overleg dan met de arts van uw kind voordat uw kind dit geneesmiddel gebruikt.

Viread bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt uw kind dit middel in?

Uw kind moet dit middel altijd innemen precies zoals zijn/haar arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

De aanbevolen dosering is:

- **Kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar die 22 kg tot minder dan 28 kg wegen:**
1 tablet per dag met voedsel (bijvoorbeeld een maaltijd of tussendoortje).

De arts van uw kind zal het gewicht van uw kind controleren.

Uw kind moet altijd de door zijn/haar arts aanbevolen dosis innemen. Dit is om ervoor te zorgen dat zijn/haar geneesmiddel volledig effectief is en om het risico op de ontwikkeling van resistentie tegen de behandeling te verminderen. U mag de dosis alleen veranderen wanneer de arts van uw kind dat zegt.

Bij HIV zal de arts van uw kind Viread samen met andere antiretrovirale geneesmiddelen voorschrijven.

Raadpleeg de bijsluiters van de andere antiretrovirale middelen voor aanwijzingen hoe deze geneesmiddelen moeten worden ingenomen.

Heeft uw kind te veel van dit middel ingenomen?

Als uw kind per ongeluk te veel Viread tabletten heeft ingenomen, kan het een verhoogde kans hebben op mogelijke bijwerkingen van dit middel (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Raadpleeg dan de arts van uw kind of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles met de tabletten bij u, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat uw kind heeft ingenomen.

Is uw kind vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat uw kind geen dosis Viread overslaat. Als uw kind een dosis overslaat, probeer dan te achterhalen wanneer het de dosis had moeten innemen.

- **Als er minder dan 12 uur zijn verstreken** na het gebruikelijke tijdstip van innemen, moet uw kind deze zo spoedig mogelijk innemen, en daarna zijn/haar volgende dosis op het gewone tijdstip nemen.
- **Als er meer dan 12 uur zijn verstreken** na het gebruikelijke tijdstip van innemen, vergeet de overgeslagen dosis dan gewoon. Wacht en geef de volgende dosis op het gewone tijdstip. Geef geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als uw kind minder dan 1 uur na het innemen van Viread overgeeft, geef uw kind dan een nieuwe tablet. Uw kind hoeft geen nieuwe tablet in te nemen, als hij/zij meer dan 1 uur na het innemen van Viread heeft overgegeven.

Als uw kind stopt met het innemen van dit middel

Uw kind mag niet met het innemen van Viread stoppen zonder zijn/haar arts te raadplegen. Stoppen met de behandeling met Viread kan de werkzaamheid van de door de arts van uw kind aanbevolen behandeling verminderen.

Als uw kind hepatitis B of zowel HIV als hepatitis B (gelijktijdige infectie) heeft, is het erg belangrijk om niet te stoppen met zijn/haar behandeling met Viread zonder eerst de arts van uw kind geraadpleegd te hebben. Bij sommige patiënten duiden bloedonderzoeken of symptomen erop dat hun hepatitis verslechterd was na het stoppen met Viread. Eventueel moeten er gedurende een aantal maanden na het stoppen met de behandeling bloedonderzoeken bij uw kind uitgevoerd worden. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen met de behandeling niet aanbevolen, omdat dit bij sommige patiënten kan leiden tot verergering van hun hepatitis.

- Overleg met de arts van uw kind voordat uw kind om welke reden dan ook stopt met het gebruik van Viread, vooral als uw kind bijwerkingen ondervindt of een andere ziekte heeft.
- Licht de arts van uw kind onmiddellijk in over nieuwe of ongebruikelijke verschijnselen na het stoppen met de behandeling van uw kind, in het bijzonder verschijnselen die u met hepatitis B-infectie in verband brengt.
- Neem contact op met de arts van uw kind voordat uw kind opnieuw begint met het innemen van Viread tabletten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de HIV-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de HIV-middelen zelf. De arts van uw kind zal uw kind op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Mogelijke ernstige bijwerkingen: licht onmiddellijk de arts van uw kind in

- **Melkzuuracidose** (te veel melkzuur in het bloed) is een **zelden** voorkomende (kan bij hoogstens 1 op de 1.000 patiënten optreden), maar ernstige bijwerking die een fatale afloop kan hebben. De volgende bijwerkingen kunnen verschijnselen van melkzuuracidose zijn:
 - diep, snel ademen
 - slaperigheid
 - misselijkheid, braken en buikpijn
- Als u vermoedt dat uw kind **melkzuuracidose** heeft, **neem dan onmiddellijk contact op met de arts van uw kind.**

Andere mogelijke, ernstige bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **soms** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 100 patiënten optreden):

- **pijn in de buik** (onderbuik) veroorzaakt door een ontsteking van de alvleesklier
- beschadiging van de tubulussellen van de nieren

De volgende bijwerkingen komen **zelden** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 1.000 patiënten optreden):

- nierontsteking, **veel moeten plassen en dorstgevoel**
- **veranderingen in de urine** van uw kind en **rugpijn** veroorzaakt door nierproblemen, waaronder nierfalen
- zachter worden van de botten (met **botpijn** en soms resulterend in botbreuken), dit kan optreden als gevolg van beschadiging van de tubulussellen van de nieren
- **vervetting van de lever**

→ **Neem contact op met de arts van uw kind wanneer u denkt dat bij uw kind een van deze ernstige bijwerkingen optreedt.**

Meest voorkomende bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **zeer vaak** voor (deze kunnen bij minstens 10 op de 100 patiënten optreden):

- diarree, braken, misselijkheid, duizeligheid, uitslag, zich zwak voelen

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- daling van het fosfaatgehalte in het bloed

Andere mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **vaak** voor (deze kunnen bij hoogstens 10 op de 100 patiënten optreden):

- winderigheid, verlies van botmassa

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- problemen met de lever

De volgende bijwerkingen komen **soms** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 100 patiënten optreden):

- afbraak van spierweefsel, spierpijn of spierzwakte

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- daling van het kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd creatinine in het bloed
- problemen met de alvleesklier

De afbraak van spierweefsel, het zachter worden van de botten (met botpijn en soms resulterend in botbreuken), spierpijn, spierzwakte en een daling van het kalium- of fosfaatgehalte in het bloed kunnen het gevolg zijn van beschadiging van de tubuluscellen van de nieren.

De volgende bijwerkingen komen **zelden** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 1.000 patiënten optreden):

- pijn in de buik (onderbuik) veroorzaakt door een ontsteking van de lever
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof in dit middel is** tenofovir. Elke Viread tablet bevat 163 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat).
- **De andere stoffen in dit middel zijn** microkristallijne cellulose (E460), zetmeel (pregegelatiniseerd), croscarmellose-natrium, lactosemonohydraat en magnesiumstearaat (E572) (tabletkern) en lactosemonohydraat, hypromellose (E464), titaniumdioxide (E171) en glyceroltriacetaat (E1518) (tabletmohulling). Zie rubriek 2 “Viread bevat lactose”.

Hoe ziet Viread eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Viread 163 mg filmomhulde tabletten zijn witte, ronde, filmomhulde tabletten met een diameter van 10,7 mm, met aan de ene kant gegraveerd “GSI” en aan de andere kant “200”. Viread 163 mg filmomhulde tabletten worden geleverd in flessen met 30 tabletten. Elke fles bevat een silicagel droogmiddel dat in de fles moet worden bewaard ter bescherming van uw tabletten. Het silicagel droogmiddel bevindt zich in een afzonderlijk zakje of busje en mag niet worden doorgeslikt.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles met 30 filmomhulde tabletten en dozen met 3 flessen met 30 filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Viread 204 mg filmomhulde tabletten tenofovirdisoproxil

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Viread en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt uw kind dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Viread en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Viread bevat de werkzame stof *tenofovirdisoproxil*. Deze werkzame stof is een *antiretroviraal* of antiviraal geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van infectie met HIV of HBV of beide. Tenofovir is een *nucleotide reverse transcriptase-remmer*, over het algemeen bekend als een NRTI, en werkt door het belemmeren van de normale werking van een enzym (bij HIV *reverse transcriptase*, bij hepatitis B *DNA-polymerase*), dat voor de virussen noodzakelijk is om zich te kunnen vermenigvuldigen. Viread moet bij HIV altijd gebruikt worden in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infectie.

Viread 204 mg tabletten zijn een behandeling voor infectie met HIV (Humaan Immunodeficiëntie Virus).

Viread 204 mg tabletten zijn voor gebruik bij kinderen. Ze zijn alleen geschikt voor:

- **kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar**
- **die 28 kg tot minder dan 35 kg wegen**
- **die reeds zijn behandeld** met andere HIV-geneesmiddelen die niet meer volledig effectief zijn als gevolg van de ontwikkeling van resistentie of die bijwerkingen hebben veroorzaakt.

Viread 204 mg tabletten zijn ook een behandeling voor chronische hepatitis B, een infectie met HBV (hepatitis B-virus).

Viread 204 mg tabletten zijn voor gebruik bij kinderen. Ze zijn alleen geschikt voor:

- **kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar**
- **die 28 kg tot minder dan 35 kg wegen.**

Uw kind hoeft geen HIV-infectie te hebben om met Viread behandeld te worden voor HBV.

Dit geneesmiddel biedt geen genezing van HIV-infectie. Het is mogelijk dat uw kind in de tijd dat het Viread gebruikt toch infecties of andere ziektes die verband houden met HIV-infectie krijgt. Uw kind kan ook HBV overbrengen op anderen, daarom is het belangrijk om voorzorgsmaatregelen te treffen om het infecteren van andere mensen te voorkomen.

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet geven?

- **Uw kind is allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

→ Als dit voor uw kind geldt, **licht dan zijn/haar arts onmiddellijk in en geef Viread niet.**

Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Viread 204 mg tabletten zijn bij HIV alleen geschikt **voor kinderen die reeds zijn behandeld** met andere HIV-geneesmiddelen die niet meer volledig effectief zijn als gevolg van de ontwikkeling van resistentie of die bijwerkingen hebben veroorzaakt.
- **Controleer de leeftijd en het gewicht van uw kind** om te zien of Viread 204 mg tabletten geschikt zijn; zie *Kinderen en jongeren tot 18 jaar*.

Het risico op overdracht van HBV op anderen door seksueel contact of contact met besmet bloed wordt niet verminderd door Viread. Spreek met de arts van uw kind over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen.

Neem contact op met de arts of apotheker van uw kind voordat u dit middel geeft.

- **Als uw kind een nierziekte heeft gehad of als onderzoeken problemen met zijn/haar nieren aan het licht hebben gebracht.** Viread mag niet worden gegeven aan kinderen die problemen met de nieren hebben. Viread kan de nieren van uw kind aantasten tijdens de behandeling. Voordat met de behandeling begonnen wordt, kan de arts van uw kind bloedonderzoeken laten doen om de nierfunctie van uw kind te beoordelen. De arts van uw kind kan ook tijdens de behandeling bloedonderzoeken laten doen om te controleren hoe de nieren van uw kind werken.

Viread wordt gewoonlijk niet gebruikt met andere geneesmiddelen die de nieren van uw kind kunnen beschadigen (zie *Neemt uw kind nog andere geneesmiddelen in?*). Indien dit onvermijdbaar is, zal de arts van uw kind de nierfunctie van uw kind eenmaal per week controleren.

- **Als uw kind lijdt aan botontkalking (osteoporose),** een voorgeschiedenis heeft van botfracturen of problemen heeft met de botten.

Botproblemen (die zich uiten als aanhoudende of erger wordende botpijn, en soms tot botbreuken leiden) kunnen ook optreden als gevolg van beschadiging van de tubulussellen van de nieren (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Vertel het de arts van uw kind als uw kind botpijn of -breuken heeft.

Tenofovirdisoproxil kan ook verlies van botmassa veroorzaken. Het duidelijkste botverlies werd waargenomen in klinische onderzoeken wanneer patiënten werden behandeld met tenofovirdisoproxil in combinatie met een versterkte proteaseremmer.

Over het algemeen geldt dat het effect van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid op lange termijn en het toekomstige risico op breuken bij volwassenen en kinderen onzeker zijn.

Sommige volwassen patiënten met HIV die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale

combinatietherapie, gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Verschijnselen van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan de arts van uw kind in.

- **Overleg met de arts van uw kind als uw kind een leverziekte, waaronder hepatitis (leverontsteking), heeft of vroeger gehad heeft.** Patiënten met een leverziekte, waaronder chronische hepatitis B of C, die behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale levercomplicaties. Als uw kind een hepatitis B-infectie heeft, zal de arts van uw kind zorgvuldig overwegen wat de beste behandeling voor hem/haar is. Indien uw kind een leverziekte of chronische hepatitis B-infectie heeft of vroeger gehad heeft, kan de arts van uw kind bloedonderzoeken laten verrichten om zijn/haar leverfunctie te controleren.
- **Let op infecties.** Als uw kind een voortgeschreden HIV-infectie (AIDS) heeft en een infectie heeft, kan het symptomen van infectie en ontsteking, of verslechtering van de symptomen van een bestaande infectie ontwikkelen, zodra wordt begonnen met de behandeling met Viread. Deze symptomen kunnen erop duiden dat het verbeterde immuunsysteem (natuurlijke afweer) van uw kind zich tegen een infectie teweer stelt. Let op verschijnselen van ontsteking of infectie zodra uw kind begint met het innemen van Viread. Als u verschijnselen van ontsteking of infectie waarneemt, **licht de arts van uw kind dan onmiddellijk in.**

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat uw kind is gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van zijn/haar HIV-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat uw kind symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met de arts van uw kind.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Viread 204 mg tabletten zijn **alleen geschikt** voor:

- **met HIV-1 geïnficeerde kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar die 28 kg tot minder dan 35 kg wegen en die reeds zijn behandeld** met andere HIV-geneesmiddelen die niet meer volledig effectief zijn als gevolg van de ontwikkeling van resistentie of die bijwerkingen hebben veroorzaakt
- **met HBV geïnficeerde kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar die 28 kg tot minder dan 35 kg wegen.**

Viread 204 mg tabletten zijn **niet** geschikt voor de volgende groepen:

- **Niet voor** kinderen die minder dan 28 kg of 35 kg of meer wegen. Neem contact op met de arts van uw kind als het gewicht van uw kind buiten het toegestane bereik valt.
- **Niet voor** kinderen jonger dan 6 jaar en jongeren van 12 tot 18 jaar.

Zie rubriek 3, *Hoe neemt uw kind dit middel in?*, voor de dosering.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Viread nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

- **Stop niet met het gebruik van andere anti-HIV-geneesmiddelen** die de arts van uw kind heeft voorgeschreven wanneer uw kind begint met het innemen van Viread als hij/zij zowel

HBV als HIV heeft.

- **Geef Viread niet** als uw kind reeds andere geneesmiddelen inneemt die tenofovirdisoproxil of tenofovirafenamide bevatten. Geef Viread niet tegelijkertijd met geneesmiddelen die adefovirdipivoxil bevatten (een middel dat wordt gebruikt voor de behandeling van chronische hepatitis B).
- **Het is erg belangrijk de arts van uw kind in te lichten als uw kind andere geneesmiddelen gebruikt die zijn/haar nieren kunnen beschadigen.**

Deze omvatten:

- aminoglycosiden, pentamidine of vancomycine (tegen bacteriële infecties),
 - amfotericine B (tegen schimmelinfecties),
 - foscarnet, ganciclovir of cidofovir (tegen virusinfecties),
 - interleukine-2 (voor behandeling van kanker),
 - adefovirdipivoxil (tegen HBV),
 - tacrolimus (voor het onderdrukken van het immuunsysteem),
 - niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's, voor het verlichten van bot- of spierpijn).
- **Andere geneesmiddelen die didanosine bevatten (tegen HIV-infectie):** Het gebruik van Viread met andere antivirale geneesmiddelen die didanosine bevatten, kan de bloedspiegels van didanosine doen stijgen en het aantal CD4-cellen doen afnemen. Zelden is melding gemaakt van ontsteking van de alvleesklier en van melkzuuracidose (te veel melkzuur in het bloed), die soms overlijden veroorzaakte, wanneer geneesmiddelen met tenofovirdisoproxil en didanosine samen werden ingenomen. De arts van uw kind zal zorgvuldig overwegen of uw kind met combinaties van tenofovir en didanosine behandeld zal worden.
 - **Het is ook belangrijk om uw arts in te lichten** als u ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir krijgt ter behandeling van een hepatitis-C-infectie.

Waarop moet uw kind letten met eten en drinken?

Geef Viread met voedsel (bijvoorbeeld een maaltijd of tussendoortje).

Zwangerschap en borstvoeding

Is uw kind zwanger, denkt uw kind zwanger te zijn of geeft uw kind borstvoeding? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind voordat uw kind dit geneesmiddel gebruikt.

- **Indien uw kind** tijdens haar zwangerschap **Viread heeft gebruikt**, zal de arts van uw kind regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van de baby te controleren. Bij kinderen van wie de moeder geneesmiddelen zoals Viread (NRTI's) heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen het virus op tegen het risico op bijwerkingen.
- Als uw kind geïnfecteerd is met het hepatitis B-virus en de baby van uw kind een behandeling heeft gekregen om de overdracht van hepatitis B bij de geboorte te voorkomen, dan kan uw kind mogelijk borstvoeding geven aan haar baby, maar neem eerst contact op met de arts van uw kind voor meer informatie.
- Heeft uw kind HIV? Laat haar dan geen borstvoeding geven. Het HIV-virus kan in de moedermelk komen. De baby kan daardoor ook HIV krijgen. Geeft uw kind borstvoeding? Of wil uw kind borstvoeding geven? **Neem dan zo snel mogelijk contact op met de arts van uw kind.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Viread kan duizeligheid veroorzaken. Als uw kind zich duizelig voelt wanneer het Viread inneemt, mag **het geen voertuig besturen of met de fiets rijden** en mag het geen machines of gereedschap gebruiken.

Viread bevat lactose

Licht de arts van uw kind in voordat u Viread geeft. Als u van de arts van uw kind te horen heeft gekregen dat uw kind bepaalde suikers niet verdraagt, overleg dan met de arts van uw kind voordat uw kind dit geneesmiddel gebruikt.

Viread bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt uw kind dit middel in?

Uw kind moet dit middel altijd innemen precies zoals zijn/haar arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

De aanbevolen dosering is:

- **Kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar die 28 kg tot minder dan 35 kg wegen:**
1 tablet per dag met voedsel (bijvoorbeeld een maaltijd of tussendoortje).

De arts van uw kind zal het gewicht van uw kind controleren.

Uw kind moet altijd de door zijn/haar arts aanbevolen dosis innemen. Dit is om ervoor te zorgen dat zijn/haar geneesmiddel volledig effectief is en om het risico op de ontwikkeling van resistentie tegen de behandeling te verminderen. U mag de dosis alleen veranderen wanneer de arts van uw kind dat zegt.

Bij HIV zal de arts van uw kind Viread samen met andere antiretrovirale geneesmiddelen voorschrijven.

Raadpleeg de bijsluiters van de andere antiretrovirale middelen voor aanwijzingen hoe deze geneesmiddelen moeten worden ingenomen.

Heeft uw kind te veel van dit middel ingenomen?

Als uw kind per ongeluk te veel Viread tabletten heeft ingenomen, kan het een verhoogde kans hebben op mogelijke bijwerkingen van dit middel (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Raadpleeg dan de arts van uw kind of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles met de tabletten bij u, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat uw kind heeft ingenomen.

Is uw kind vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat uw kind geen dosis Viread overslaat. Als uw kind een dosis overslaat, probeer dan te achterhalen wanneer het de dosis had moeten innemen.

- **Als er minder dan 12 uur zijn verstreken** na het gebruikelijke tijdstip van innemen, moet uw kind deze zo spoedig mogelijk innemen, en daarna zijn/haar volgende dosis op het gewone tijdstip nemen.

- **Als er meer dan 12 uur zijn verstreken** na het gebruikelijke tijdstip van innemen, vergeet de overgeslagen dosis dan gewoon. Wacht en geef de volgende dosis op het gewone tijdstip. Geef geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als uw kind minder dan 1 uur na het innemen van Viread overgeeft, geef uw kind dan een nieuwe tablet. Uw kind hoeft geen nieuwe tablet in te nemen, als hij/zij meer dan 1 uur na het innemen van Viread heeft overgegeven.

Als uw kind stopt met het innemen van dit middel

Uw kind mag niet met het innemen van Viread stoppen zonder zijn/haar arts te raadplegen. Stoppen met de behandeling met Viread kan de werkzaamheid van de door de arts van uw kind aanbevolen behandeling verminderen.

Als uw kind hepatitis B of zowel HIV als hepatitis B (gelijktijdige infectie) heeft, is het erg belangrijk om niet te stoppen met zijn/haar behandeling met Viread zonder eerst de arts van uw kind geraadpleegd te hebben. Bij sommige patiënten duiden bloedonderzoeken of symptomen erop dat hun hepatitis verslechterd was na het stoppen met Viread. Eventueel moeten er gedurende een aantal maanden na het stoppen met de behandeling bloedonderzoeken bij uw kind uitgevoerd worden. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen met de behandeling niet aanbevolen, omdat dit bij sommige patiënten kan leiden tot verergering van hun hepatitis.

- Overleg met de arts van uw kind voordat uw kind om welke reden dan ook stopt met het gebruik van Viread, vooral als uw kind bijwerkingen ondervindt of een andere ziekte heeft.
- Licht de arts van uw kind onmiddellijk in over nieuwe of ongebruikelijke verschijnselen na het stoppen met de behandeling van uw kind, in het bijzonder verschijnselen die u met hepatitis B-infectie in verband brengt.
- Neem contact op met de arts van uw kind voordat uw kind opnieuw begint met het innemen van Viread tabletten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de HIV-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de HIV-middelen zelf. De arts van uw kind zal uw kind op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Mogelijke ernstige bijwerkingen: licht onmiddellijk de arts van uw kind in

- **Melkzuuracidose** (te veel melkzuur in het bloed) is een **zelden** voorkomende (kan bij hoogstens 1 op de 1.000 patiënten optreden), maar ernstige bijwerking die een fatale afloop kan hebben. De volgende bijwerkingen kunnen verschijnselen van melkzuuracidose zijn:
 - diep, snel ademen
 - slaperigheid
 - misselijkheid, braken en buikpijn
- Als u vermoedt dat uw kind **melkzuuracidose** heeft, **neem dan onmiddellijk contact op met de arts van uw kind.**

Andere mogelijke, ernstige bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **soms** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 100 patiënten optreden):

- **pijn in de buik** (onderbuik) veroorzaakt door een ontsteking van de alvleesklier
- beschadiging van de tubulussellen van de nieren

De volgende bijwerkingen komen **zelden** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 1.000 patiënten optreden):

- nierontsteking, **veel moeten plassen en dorstgevoel**
- **veranderingen in de urine** van uw kind en **rugpijn** veroorzaakt door nierproblemen, waaronder nierfalen
- zachter worden van de botten (met **botpijn** en soms resulterend in botbreuken), dit kan optreden als gevolg van beschadiging van de tubulussellen van de nieren
- **vervetting van de lever**

→ **Neem contact op met de arts van uw kind wanneer u denkt dat bij uw kind een van deze ernstige bijwerkingen optreedt.**

Meest voorkomende bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **zeer vaak** voor (deze kunnen bij minstens 10 op de 100 patiënten optreden):

- diarree, braken, misselijkheid, duizeligheid, uitslag, zich zwak voelen

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- daling van het fosfaatgehalte in het bloed

Andere mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **vaak** voor (deze kunnen bij hoogstens 10 op de 100 patiënten optreden):

- winderigheid, verlies van botmassa

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- problemen met de lever

De volgende bijwerkingen komen **soms** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 100 patiënten optreden):

- afbraak van spierweefsel, spierpijn of spierzwakte

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- daling van het kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd creatinine in het bloed
- problemen met de alveesklier

De afbraak van spierweefsel, het zachter worden van de botten (met botpijn en soms resulterend in botbreuken), spierpijn, spierzwakte en een daling van het kalium- of fosfaatgehalte in het bloed kunnen het gevolg zijn van beschadiging van de tubulussellen van de nieren.

De volgende bijwerkingen komen **zelden** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 1.000 patiënten optreden):

- pijn in de buik (onderbuik) veroorzaakt door een ontsteking van de lever
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof in dit middel is** tenofovir. Elke Viread tablet bevat 204 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat).
- **De andere stoffen in dit middel zijn** microkristallijne cellulose (E460), zetmeel (pregegelatiniseerd), croscarmellose-natrium, lactosemonohydraat en magnesiumstearaat (E572) (tabletkern) en lactosemonohydraat, hypromellose (E464), titaniumdioxide (E171) en glyceroltriacetaat (E1518) (tabletomhulling). Zie rubriek 2 “Viread bevat lactose”.

Hoe ziet Viread eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Viread 204 mg filmomhulde tabletten zijn witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten met een afmeting van 15,4 mm x 7,3 mm, met aan de ene kant gegraveerd “GSI” en aan de andere kant “250”. Viread 204 mg filmomhulde tabletten worden geleverd in flessen met 30 tabletten. Elke fles bevat een silicagel droogmiddel dat in de fles moet worden bewaard ter bescherming van uw tabletten. Het silicagel droogmiddel bevindt zich in een afzonderlijk zakje of busje en mag niet worden doorgeslikt.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles met 30 filmomhulde tabletten en dozen met 3 flessen met 30 filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Viread 245 mg filmomhulde tabletten tenofovirdisoproxil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Viread en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Als uw kind Viread voorgeschreven heeft gekregen, denk er dan aan dat alle informatie in deze bijsluiter voor uw kind bestemd is (in dat geval verwijst “u” naar “uw kind”).

1. Wat is Viread en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Viread bevat de werkzame stof *tenofovirdisoproxil*. Deze werkzame stof is een *antiretroviraal* of antiviraal geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van infectie met HIV of HBV of beide. Tenofovir is een *nucleotide reverse transcriptase-remmer*, over het algemeen bekend als een NRTI, en werkt door het belemmeren van de normale werking van enzymen (bij HIV *reverse transcriptase*; bij hepatitis B *DNA-polymerase*), die voor de virussen noodzakelijk zijn om zich te kunnen vermenigvuldigen. Viread moet bij HIV altijd gebruikt worden in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infectie.

Viread 245 mg tabletten zijn een behandeling voor infectie met HIV (Humaan Immunodeficiëntie Virus). De tabletten zijn geschikt voor:

- **volwassenen**
- **jongeren in de leeftijd van 12 tot jonger dan 18 jaar die reeds zijn behandeld** met andere HIV-geneesmiddelen die niet meer volledig effectief zijn als gevolg van de ontwikkeling van resistentie of die bijwerkingen hebben veroorzaakt.

Viread 245 mg tabletten zijn ook een behandeling voor chronische hepatitis B, een infectie met HBV (hepatitis B-virus). De tabletten zijn geschikt voor:

- **volwassenen**
- **jongeren in de leeftijd van 12 tot jonger dan 18 jaar.**

U hoeft geen HIV-infectie te hebben om met Viread behandeld te worden voor HBV.

Dit geneesmiddel biedt geen genezing van HIV-infectie. Het is mogelijk dat u in de tijd dat u Viread gebruikt toch infecties of andere ziektes die verband houden met HIV-infectie krijgt. U kunt ook HBV overbrengen op anderen, daarom is het belangrijk om voorzorgsmaatregelen te treffen om het infecteren van andere mensen te voorkomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

→ Als dit voor u geldt, **licht dan uw arts onmiddellijk in en neem Viread niet in.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Het risico op overdracht van HBV op anderen door seksueel contact of contact met besmet bloed wordt niet verminderd door Viread. U moet voorzorgsmaatregelen blijven nemen om dit te voorkomen.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

- **Als u een nierziekte heeft gehad of als onderzoeken problemen met uw nieren aan het licht hebben gebracht.** Viread mag niet worden gegeven aan jongeren tot 18 jaar die problemen met de nieren hebben. Voordat met de behandeling begonnen wordt, kan uw arts bloedonderzoeken laten doen om uw nierfunctie te beoordelen. Viread kan uw nieren aantasten tijdens de behandeling. Uw arts kan tijdens de behandeling bloedonderzoeken laten doen om te controleren hoe uw nieren werken. Als u een volwassene bent, kan uw arts u aanraden om de tabletten minder vaak te nemen. Verlaag de voorgeschreven dosis niet, behalve wanneer uw arts heeft gezegd dat u dat moet doen.

Viread wordt gewoonlijk niet gebruikt met andere geneesmiddelen die uw nieren kunnen beschadigen (zie *Neemt u nog andere geneesmiddelen in?*). Indien dit onvermijdbaar is, zal uw arts uw nierfunctie eenmaal per week controleren.

- **Als u lijdt aan botontkalking (osteoporose),** een voorgeschiedenis heeft van botfracturen of problemen heeft met uw botten.

Botproblemen (die zich uiten als aanhoudende of erger wordende botpijn, en soms tot botbreuken leiden) kunnen ook optreden als gevolg van beschadiging van de tubulussellen van de nieren (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Vertel het uw arts als u botpijn of -breuken heeft.

Tenofovirdisoproxil kan ook verlies van botmassa veroorzaken. Het duidelijkste botverlies werd waargenomen in klinische onderzoeken wanneer patiënten werden behandeld met tenofovirdisoproxil in combinatie met een versterkte proteaseremmer.

Over het algemeen geldt dat het effect van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid op lange termijn en het toekomstige risico op breuken bij volwassenen en kinderen onzeker zijn.

Sommige volwassen patiënten met HIV die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Verschijnselen van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

- **Overleg met uw arts als u een leverziekte, waaronder hepatitis (leverontsteking), heeft of vroeger gehad heeft.** Patiënten met een leverziekte, waaronder chronische hepatitis B of C, die

behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale levercomplicaties. Als u een hepatitis B-infectie heeft, zal uw arts zorgvuldig overwegen wat de beste behandeling voor u is. Indien u een leverziekte of chronische hepatitis B-infectie heeft of vroeger gehad heeft, kan uw arts bloedonderzoeken laten verrichten om uw leverfunctie te controleren.

- **Let op infecties.** Als u een voortgeschreden HIV-infectie (AIDS) heeft en een infectie heeft, kunt u symptomen van infectie en ontsteking, of verslechtering van de symptomen van een bestaande infectie ontwikkelen, zodra wordt begonnen met de behandeling met Viread. Deze symptomen kunnen erop duiden dat het verbeterde immuunsysteem (natuurlijke afweer) zich tegen een infectie teweer stelt. Let op verschijnselen van ontsteking of infectie zodra u begint met het innemen van Viread. Als u verschijnselen van ontsteking of infectie waarneemt, **licht uw arts dan onmiddellijk in.**

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw HIV-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

- **Overleg met uw arts of apotheker als u ouder bent dan 65 jaar.** Viread is niet onderzocht bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar. Indien u ouder bent dan 65 jaar en Viread voorgeschreven krijgt, zal uw arts u nauwgezet controleren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Viread 245 mg tabletten zijn **geschikt** voor:

- **met HIV-1 geïnficeerde jongeren in de leeftijd van 12 tot jonger dan 18 jaar die ten minste 35 kg wegen en die reeds zijn behandeld** met andere HIV-geneesmiddelen die niet meer volledig effectief zijn als gevolg van de ontwikkeling van resistentie of die bijwerkingen hebben veroorzaakt
- **met HBV geïnficeerde jongeren in de leeftijd van 12 tot jonger dan 18 jaar die ten minste 35 kg wegen.**

Viread 245 mg tabletten zijn **niet** geschikt voor de volgende groepen:

- **Niet voor met HIV-1 geïnficeerde kinderen jonger dan 12 jaar**
- **Niet voor met HBV geïnficeerde kinderen jonger dan 12 jaar.**

Zie rubriek 3, *Hoe neemt u dit middel in?*, voor de dosering.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Viread nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- **Stop niet met het gebruik van andere anti-HIV-geneesmiddelen** die uw arts u heeft voorgeschreven wanneer u begint met het innemen van Viread als u zowel HBV als HIV heeft.
- **Neem Viread niet in** als u reeds andere geneesmiddelen inneemt die tenofovirdisoproxil of tenofoviralfenamide bevatten. Neem Viread niet tegelijkertijd in met geneesmiddelen die adefovirdipivoxil bevatten (een middel dat wordt gebruikt voor de behandeling van chronische hepatitis B).

- **Het is erg belangrijk uw arts in te lichten als u andere geneesmiddelen gebruikt die uw nieren kunnen beschadigen.**

Deze omvatten:

- aminoglycosiden, pentamidine of vancomycine (tegen bacteriële infecties),
 - amfotericine B (tegen schimmelinfecties),
 - foscarnet, ganciclovir of cidofovir (tegen virusinfecties),
 - interleukine-2 (voor behandeling van kanker),
 - adefovirdipivoxil (tegen HBV),
 - tacrolimus (voor het onderdrukken van het immuunsysteem),
 - niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's, voor het verlichten van bot- of spierpijn).
- **Andere geneesmiddelen die didanosine bevatten (tegen HIV-infectie):** Het gebruik van Viread met andere antivirale geneesmiddelen die didanosine bevatten, kan de bloedspiegels van didanosine doen stijgen en het aantal CD4-cellen doen afnemen. Zelden is melding gemaakt van ontsteking van de alveesklier en van melkzuuracidose (te veel melkzuur in het bloed), die soms overlijden veroorzaakte, wanneer geneesmiddelen met tenofoviridisoproxil en didanosine samen werden ingenomen. Uw arts zal zorgvuldig overwegen of u met combinaties van tenofovir en didanosine behandeld zult worden.
 - **Het is ook belangrijk om uw arts in te lichten** als u ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir krijgt ter behandeling van een hepatitis-C-infectie.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Neem Viread in met voedsel (bijvoorbeeld een maaltijd of tussendoortje).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Indien u tijdens uw zwangerschap Viread heeft gebruikt,** zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen HIV op tegen het risico op bijwerkingen.
- Als u een moeder bent die is geïnfecteerd met het hepatitis B-virus en uw baby een behandeling heeft gekregen om de overdracht van hepatitis B bij de geboorte te voorkomen, dan kunt u mogelijk borstvoeding geven aan uw baby, maar neem eerst contact op met uw arts voor meer informatie.
- Heeft u HIV? Geef dan geen borstvoeding. Het HIV-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook HIV krijgen. Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Viread kan duizeligheid veroorzaken. Als u zich duizelig voelt wanneer u Viread neemt, **bestuur geen voertuig of rijd niet met de fiets** en gebruik geen machines of gereedschap.

Viread bevat lactose

Licht uw arts in voordat u Viread gaat gebruiken. Als u van uw arts te horen heeft gekregen dat u bepaalde suikers niet verdraagt, overleg dan met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Viread bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit middel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is:

- **Volwassenen:** 1 tablet per dag met voedsel (bijvoorbeeld een maaltijd of tussendoortje).
- **Jongeren in de leeftijd van 12 tot jonger dan 18 jaar die ten minste 35 kg wegen:** 1 tablet per dag met voedsel (bijvoorbeeld een maaltijd of tussendoortje).

Als u bijzonder moeilijk kunt slikken, kunt u de tablet fijnmaken met behulp van de punt van een lepel. Daarna mengt u het poeder met ongeveer 100 ml (een half glas) water, sinaasappelsap of druivensap, en drinkt u dit onmiddellijk op.

- **Neem altijd de door uw arts aanbevolen dosis in.** Dit is om ervoor te zorgen dat uw geneesmiddel volledig effectief is en om het risico op de ontwikkeling van resistentie tegen de behandeling te verminderen. U mag de dosis alleen veranderen wanneer uw arts dat zegt.
- **Als u een volwassene bent en problemen heeft met uw nieren,** kan uw arts u aanraden om Viread minder vaak in te nemen.
- Als u HBV heeft, kan uw arts u een HIV-test aanbieden om te zien of u zowel HBV als HIV heeft.

Raadpleeg de bijsluiters van de andere antiretrovirale middelen voor aanwijzingen hoe deze geneesmiddelen moeten worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel Viread tabletten heeft ingenomen, kunt u een verhoogde kans hebben op mogelijke bijwerkingen van dit middel (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Raadpleeg dan uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles met de tabletten bij u, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen dosis Viread overslaat. Als u een dosis overslaat, probeer dan te achterhalen wanneer u de dosis had moeten innemen.

- **Als er minder dan 12 uur zijn verstreken** na het gebruikelijke tijdstip van innemen, moet u deze zo spoedig mogelijk innemen, en daarna uw volgende dosis op het gewone tijdstip nemen.
- **Als er meer dan 12 uur zijn verstreken** na het gebruikelijke tijdstip van innemen, vergeet de overgeslagen dosis dan gewoon. Wacht en neem de volgende dosis op het gewone tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u minder dan 1 uur na het innemen van Viread overgeeft, neem dan een nieuwe tablet in. U hoeft geen nieuwe tablet in te nemen, als u meer dan 1 uur na het innemen van Viread heeft overgegeven.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Viread zonder uw arts te raadplegen. Stoppen met de behandeling met Viread kan de werkzaamheid van de door uw arts aanbevolen behandeling verminderen.

Als u hepatitis B of zowel HIV als hepatitis B heeft (gelijktijdige infectie), is het erg belangrijk om niet te stoppen met uw behandeling met Viread zonder eerst uw arts geraadpleegd te hebben. Bij sommige patiënten duiden bloedonderzoeken of symptomen erop dat hun hepatitis verslechterd was na het stoppen met Viread. Eventueel moeten er gedurende een aantal maanden na het stoppen met de behandeling bloedonderzoeken bij u uitgevoerd worden. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen met de behandeling niet aanbevolen, omdat dit bij sommige patiënten kan leiden tot verergering van hun hepatitis.

- Overleg met uw arts voordat u om welke reden dan ook stopt met het gebruik van Viread, vooral als u bijwerkingen ondervindt of een andere ziekte heeft.
- Licht uw arts onmiddellijk in over nieuwe of ongebruikelijke verschijnselen na het stoppen met de behandeling, in het bijzonder verschijnselen die u met uw hepatitis B-infectie in verband brengt.
- Neem contact op met uw arts voordat u opnieuw begint met het innemen van Viread tabletten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de HIV-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de HIV-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Mogelijke ernstige bijwerkingen: licht onmiddellijk uw arts in

- **Melkzuuracidose** (te veel melkzuur in het bloed) is een **zelden** voorkomende (kan bij hoogstens 1 op de 1.000 patiënten optreden), maar ernstige bijwerking die een fatale afloop kan hebben. De volgende bijwerkingen kunnen verschijnselen van melkzuuracidose zijn:
 - diep, snel ademen
 - slaperigheid
 - misselijkheid, braken en buikpijn

➔ Als u vermoedt dat u **melkzuuracidose** heeft, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

Andere mogelijke, ernstige bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **soms** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 100 patiënten optreden):

- **pijn in de buik** (onderbuik) veroorzaakt door een ontsteking van de alvleesklier
- beschadiging van de tubulussellen van de nieren

De volgende bijwerkingen komen **zelden** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 1.000 patiënten optreden):

- nierontsteking, **veel moeten plassen en dorstgevoel**
- **veranderingen in uw urine en rugpijn** veroorzaakt door nierproblemen, waaronder nierfalen
- zachter worden van de botten (met **botpijn** en soms resulterend in botbreuken), dit kan optreden als gevolg van beschadiging van de tubulussellen van de nieren
- **vervetting van de lever**

→ **Neem contact op met uw arts wanneer u denkt dat bij u een van deze ernstige bijwerkingen optreedt.**

Meest voorkomende bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **zeer vaak** voor (deze kunnen bij minstens 10 op de 100 patiënten optreden):

- diarree, braken, misselijkheid, duizeligheid, uitslag, zich zwak voelen

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- daling van het fosfaatgehalte in het bloed

Andere mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **vaak** voor (deze kunnen bij hoogstens 10 op de 100 patiënten optreden):

- hoofdpijn, buikpijn, zich moe voelen, opgeblazen gevoel, winderigheid, verlies van botmassa

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- problemen met de lever

De volgende bijwerkingen komen **soms** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 100 patiënten optreden):

- afbraak van spierweefsel, spierpijn of spierzwakte

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- daling van het kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd creatinine in uw bloed

- problemen met de alvleesklier

De afbraak van spierweefsel, het zachter worden van de botten (met botpijn en soms resulterend in botbreuken), spierpijn, spierzwakte en een daling van het kalium- of fosfaatgehalte in het bloed kunnen het gevolg zijn van beschadiging van de tubulusscellen van de nieren.

De volgende bijwerkingen komen **zelden** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 1.000 patiënten optreden):

- pijn in de buik (onderbuik) veroorzaakt door een ontsteking van de lever
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof in dit middel is** tenofovir. Elke Viread tablet bevat 245 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat).
- **De andere stoffen in dit middel zijn** microkristallijne cellulose (E460), zetmeel (pregegelatiniseerd), croscarmellose-natrium, lactosemonohydraat en magnesiumstearaat (E572) (tabletkern) en lactosemonohydraat, hypromellose (E464), titaniumdioxide (E171), glyceroltriacetaat (E1518) en indigokarmijn-aluminiumpigment (E132) (tabletomhulling). Zie rubriek 2 “Viread bevat lactose”.

Hoe ziet Viread eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Viread 245 mg filmomhulde tabletten zijn lichtblauwe, amandelvormige, filmomhulde tabletten met een afmeting van 16,8 mm x 10,3 mm, met aan de ene kant gegraveerd “GILEAD” en “4331” en aan de andere kant “300”. Viread 245 mg filmomhulde tabletten worden geleverd in flessen met 30 tabletten. Elke fles bevat een silicagel droogmiddel dat in de fles moet worden bewaard ter

bescherming van uw tabletten. Het silicagel droogmiddel bevindt zich in een afzonderlijk zakje of busje en mag niet worden doorgeslikt.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles met 30 filmomhulde tabletten en dozen met 3 flessen met 30 filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant:

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Duitsland

of

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Viread 33 mg/g granules tenofovirdisoproxil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Viread en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Als uw kind Viread voorgeschreven heeft gekregen, denk er dan aan dat alle informatie in deze bijsluiter voor uw kind bestemd is (in dat geval verwijst “u” naar “uw kind”).

1. Wat is Viread en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Viread bevat de werkzame stof *tenofovirdisoproxil*. Deze werkzame stof is een *antiretroviraal* of antiviraal geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van infectie met HIV of HBV of beide. Tenofovir is een *nucleotide reverse transcriptase-remmer*, over het algemeen bekend als een NRTI, en werkt door het belemmeren van de normale werking van enzymen (bij HIV *reverse transcriptase*; bij hepatitis B *DNA-polymerase*), die voor de virussen noodzakelijk zijn om zich te kunnen vermenigvuldigen. Viread moet bij HIV altijd gebruikt worden in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infectie.

Viread 33 mg/g granules zijn een behandeling voor infectie met HIV (Humaan Immunodeficiëntie Virus). Ze zijn geschikt voor:

- **volwassenen**
- **kinderen en jongeren in de leeftijd van 2 tot jonger dan 18 jaar die reeds zijn behandeld met andere HIV-geneesmiddelen die niet meer volledig effectief zijn als gevolg van de ontwikkeling van resistentie of die bijwerkingen hebben veroorzaakt.**

Viread 33 mg/g granules zijn ook een behandeling voor chronische hepatitis B, een infectie met HBV (hepatitis B-virus). Ze zijn geschikt voor:

- **volwassenen**
- **kinderen en jongeren in de leeftijd van 2 tot jonger dan 18 jaar.**

U hoeft geen HIV-infectie te hebben om met Viread behandeld te worden voor HBV.

Dit geneesmiddel biedt geen genezing van HIV-infectie. Het is mogelijk dat u in de tijd dat u Viread gebruikt toch infecties of andere ziektes die verband houden met HIV-infectie krijgt. U kunt ook HBV overbrengen op anderen, daarom is het belangrijk om voorzorgsmaatregelen te treffen om het infecteren van andere mensen te voorkomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

→ Als dit voor u geldt, **licht dan uw arts onmiddellijk in en neem Viread niet in.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Het risico op overdracht van HBV op anderen door seksueel contact of contact met besmet bloed wordt niet verminderd door Viread. U moet voorzorgsmaatregelen blijven nemen om dit te voorkomen.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

- **Als u een nierziekte heeft gehad of als onderzoeken problemen met uw nieren aan het licht hebben gebracht.** Viread mag niet worden gegeven aan kinderen die problemen met de nieren hebben. Voordat met de behandeling begonnen wordt, kan uw arts bloedonderzoeken laten doen om uw nierfunctie te beoordelen. Viread kan uw nieren aantasten tijdens de behandeling. Uw arts kan tijdens de behandeling bloedonderzoeken laten doen om te controleren hoe uw nieren werken. Als u een volwassene bent, kan uw arts u aanraden om uw dagelijkse dosis van de granules te verminderen. Verlaag de voorgeschreven dosis niet, behalve wanneer uw arts heeft gezegd dat u dat moet doen.

Viread wordt gewoonlijk niet gebruikt met andere geneesmiddelen die uw nieren kunnen beschadigen (zie *Neemt u nog andere geneesmiddelen in?*). Indien dit onvermijdbaar is, zal uw arts uw nierfunctie eenmaal per week controleren.

- **Als u lijdt aan botontkalking (osteoporose),** een voorgeschiedenis heeft van botfracturen of problemen heeft met de botten.

Botproblemen (die zich uiten als aanhoudende of erger wordende botpijn, en soms tot botbreuken leiden) kunnen ook optreden als gevolg van beschadiging van de tubulussellen van de nieren (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Vertel het uw arts als u botpijn of -breuken heeft.

Tenofovirdisoproxil kan ook verlies van botmassa veroorzaken. Het duidelijkste botverlies werd waargenomen in klinische onderzoeken wanneer patiënten werden behandeld met tenofovirdisoproxil in combinatie met een versterkte proteaseremmer.

Over het algemeen geldt dat het effect van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid op lange termijn en het toekomstige risico op breuken bij volwassenen en kinderen onzeker zijn.

Sommige volwassen patiënten met HIV die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Verschijnselen van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

- **Overleg met uw arts als u een leverziekte, waaronder hepatitis (leverontsteking), heeft of vroeger gehad heeft.** Patiënten met een leverziekte, waaronder chronische hepatitis B of C, die

behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale levercomplicaties. Als u een hepatitis B-infectie heeft, zal uw arts zorgvuldig overwegen wat de beste behandeling voor u is. Indien u een leverziekte of chronische hepatitis B-infectie heeft of vroeger gehad heeft, kan uw arts bloedonderzoeken laten verrichten om uw leverfunctie te controleren.

- **Let op infecties.** Als u een voortgeschreden HIV-infectie (AIDS) heeft en een infectie heeft, kunt u symptomen van infectie en ontsteking, of verslechtering van de symptomen van een bestaande infectie ontwikkelen, zodra wordt begonnen met de behandeling met Viread. Deze symptomen kunnen erop duiden dat het verbeterde immuunsysteem (natuurlijke afweer) zich tegen een infectie teweer stelt. Let op verschijnselen van ontsteking of infectie zodra u begint met het innemen van Viread. Als u verschijnselen van ontsteking of infectie waarneemt, **licht uw arts dan onmiddellijk in.**

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw HIV-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

- **Overleg met uw arts of apotheker als u ouder bent dan 65 jaar.** Viread is niet onderzocht bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar. Indien u ouder bent dan 65 jaar en Viread voorgeschreven krijgt, zal uw arts u nauwgezet controleren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Viread 33 mg/g granules zijn **alleen geschikt** voor:

- **met HIV-1 geïnfekteerde kinderen en jongeren in de leeftijd van 2 tot jonger dan 18 jaar die reeds zijn behandeld** met andere HIV-geneesmiddelen die niet meer volledig effectief zijn als gevolg van de ontwikkeling van resistentie of die bijwerkingen hebben veroorzaakt
- **met HBV geïnfekteerde kinderen en jongeren in de leeftijd van 2 tot jonger dan 18 jaar.**

Viread 33 mg/g granules zijn **niet** geschikt voor de volgende groepen:

- **Niet voor met HIV-1 geïnfekteerde kinderen jonger dan 2 jaar**
- **Niet voor met HBV (hepatitis B-virus) geïnfekteerde kinderen jonger dan 2 jaar.**

Zie rubriek 3, *Hoe neemt u dit middel in?*, voor de dosering.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Viread nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- **Stop niet met het gebruik van andere anti-HIV-geneesmiddelen** die uw arts u heeft voorgeschreven wanneer u begint met het innemen van Viread als u zowel HBV als HIV heeft.
- **Neem Viread niet in** als u reeds andere geneesmiddelen inneemt die tenofovirdisoproxil of tenofoviralfenamide bevatten. Neem Viread niet tegelijkertijd in met geneesmiddelen die adefovirdipivoxil bevatten (een middel dat wordt gebruikt voor de behandeling van chronische hepatitis B).

- **Het is erg belangrijk uw arts in te lichten als u andere geneesmiddelen gebruikt die uw nieren kunnen beschadigen.**

Deze omvatten:

- aminoglycosiden, pentamidine of vancomycine (tegen bacteriële infecties),
 - amfotericine B (tegen schimmelinfecties),
 - foscarnet, ganciclovir of cidofovir (tegen virusinfecties),
 - interleukine-2 (voor behandeling van kanker),
 - adefovirdipivoxil (tegen HBV),
 - tacrolimus (voor het onderdrukken van het immuunsysteem),
 - niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's, voor het verlichten van bot- of spierpijn).
- **Andere geneesmiddelen die didanosine bevatten (tegen HIV-infectie):** Het gebruik van Viread met andere antivirale geneesmiddelen die didanosine bevatten, kan de bloedspiegels van didanosine doen stijgen en het aantal CD4-cellen doen afnemen. Zelden is melding gemaakt van ontsteking van de alvleesklier en van melkzuuracidose (te veel melkzuur in het bloed), die soms overlijden veroorzaakte, wanneer geneesmiddelen met tenofovirdisoproxil en didanosine samen werden ingenomen. Uw arts zal zorgvuldig overwegen of u met combinaties van tenofovir en didanosine behandeld zult worden.
 - **Het is ook belangrijk om uw arts in te lichten** als u ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir krijgt ter behandeling van een hepatitis-C-infectie.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Viread granules moeten worden gemengd met zacht voedsel waarop men niet hoeft te kauwen (zoals yoghurt, appelmoes of babyvoeding). Als men op het mengsel van granules kauwt, zal dat een erg bittere smaak geven.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Indien u tijdens uw zwangerschap Viread heeft gebruikt**, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen HIV op tegen het risico op bijwerkingen.
- Als u een moeder bent die is geïnfecteerd met het hepatitis B-virus en uw baby een behandeling heeft gekregen om de overdracht van hepatitis B bij de geboorte te voorkomen, dan kunt u mogelijk borstvoeding geven aan uw baby, maar neem eerst contact op met uw arts voor meer informatie.
- Heeft u HIV? Geef dan geen borstvoeding. Het HIV-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook HIV krijgen. Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven?
Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Viread kan duizeligheid veroorzaken. Als u zich duizelig voelt wanneer u Viread neemt, **bestuur geen voertuig of rijd niet met de fiets** en gebruik geen machines of gereedschap.

Viread granules bevatten mannitol

Mannitol kan een licht laxerende werking hebben.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit middel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is:

- **Volwassenen en jongeren in de leeftijd van 12 tot jonger dan 18 jaar en met een gewicht van ten minste 35 kg:** 245 mg, overeenkomend met 7,5 schepjes granules, eenmaal daags.
- **Kinderen in de leeftijd van 2 tot jonger dan 12 jaar:** Bij kinderen hangt de dagelijkse dosis af van hun gewicht. De arts van uw kind zal de juiste dosis Viread granules bepalen op basis van het gewicht van uw kind.

Viread granules moeten met het meegeleverde maatschepje worden afgemeten (zie afbeelding A):

Elk afgestreken maatschepje levert 1 g granules dat 33 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat) bevat.



Afbeelding A

- Vul het maatschepje tot bovenaan.
- Gebruik de platte rand van een schoon mes om de granules met de bovenkant van het schepje glad te strijken (zie Afbeelding B).



Afbeelding B

- Voor een $\frac{1}{2}$ schepje:
 - Vul het maatschepje tot aan de " $\frac{1}{2}$ lijn" aan de zijkant (zie Afbeelding C).



Afbeelding C

- Meet het juiste aantal afgestreken schepjes granules af in een bakje.
- U moet de granules mengen met zacht voedsel waarop men niet hoeft te kauwen, zoals yoghurt, appelmoes of babyvoeding. Eén eetlepel (15 ml) zacht voedsel is nodig voor één afgestreken schepje granules. Meng de granules niet met vloeistoffen.
- U moet de met voedsel gemengde granules onmiddellijk innemen.
- Neem iedere keer het klaargemaakte mengsel helemaal in.

- **Neem altijd de door uw arts aanbevolen dosis in.** Dit is om ervoor te zorgen dat uw geneesmiddel volledig effectief is en om het risico op de ontwikkeling van resistentie tegen de behandeling te verminderen. U mag de dosis alleen veranderen wanneer uw arts dat zegt.
- **Als u een volwassene bent en problemen heeft met uw nieren,** kan uw arts u aanraden om uw dagelijkse dosis van de granules te verminderen.
- Als u HBV heeft, kan uw arts u een HIV-test aanbieden om te zien of u zowel HBV als HIV heeft.

Raadpleeg de bijsluiters van de andere antiretrovirale middelen voor aanwijzingen hoe deze geneesmiddelen moeten worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel Viread heeft ingenomen, kunt u een verhoogde kans hebben op mogelijke bijwerkingen van dit middel (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Raadpleeg dan uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles met de granules bij u, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen dosis Viread overslaat. Als u een dosis overslaat, probeer dan te achterhalen wanneer u de dosis had moeten innemen.

- **Als er minder dan 12 uur zijn verstreken** na het gebruikelijke tijdstip van innemen, moet u deze zo spoedig mogelijk innemen, en daarna uw volgende dosis op het gewone tijdstip nemen.
- **Als er meer dan 12 uur zijn verstreken** na het gebruikelijke tijdstip van innemen, vergeet de overgeslagen dosis dan gewoon. Wacht en neem de volgende dosis op het gewone tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u minder dan 1 uur na het innemen van Viread overgeeft, neem dan een nieuwe dosis in. U hoeft geen nieuwe dosis in te nemen, als u meer dan 1 uur na het innemen van Viread heeft overgegeven.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Viread zonder uw arts te raadplegen. Stoppen met de behandeling met Viread kan de werkzaamheid van de door uw arts aanbevolen behandeling verminderen.

Als u hepatitis B of zowel HIV als hepatitis B heeft (gelijktijdige infectie), is het erg belangrijk om niet te stoppen met uw behandeling met Viread zonder eerst uw arts geraadpleegd te hebben. Bij sommige patiënten duiden bloedonderzoeken of symptomen erop dat hun hepatitis verslechterd was na het stoppen met Viread. Eventueel moeten er gedurende een aantal maanden na het stoppen met de behandeling bloedonderzoeken bij u uitgevoerd worden. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen met de behandeling niet aanbevolen, omdat dit bij sommige patiënten kan leiden tot verergering van hun hepatitis.

- Overleg met uw arts voordat u om welke reden dan ook stopt met het gebruik van Viread, vooral als u bijwerkingen ondervindt of een andere ziekte heeft.
- Licht uw arts onmiddellijk in over nieuwe of ongebruikelijke verschijnselen na het stoppen met de behandeling, in het bijzonder verschijnselen die u met uw hepatitis B-infectie in verband brengt.
- Neem contact op met uw arts voordat u opnieuw begint met het innemen van Viread granules.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de HIV-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de HIV-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Mogelijke ernstige bijwerkingen: licht onmiddellijk uw arts in

- **Melkzuuracidose** (te veel melkzuur in het bloed) is een **zelden** voorkomende (kan bij hoogstens 1 op de 1.000 patiënten optreden), maar ernstige bijwerking die een fatale afloop kan hebben. De volgende bijwerkingen kunnen verschijnselen van melkzuuracidose zijn:
 - diep, snel ademhalen
 - slaperigheid
 - misselijkheid, braken en buikpijn

→ Als u vermoedt dat u **melkzuuracidose** heeft, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

Andere mogelijke, ernstige bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **soms** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 100 patiënten optreden):

- **pijn in de buik** (onderbuik) veroorzaakt door een ontsteking van de alvleesklier
- beschadiging van de tubuluscellen van de nieren

De volgende bijwerkingen komen **zelden** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 1.000 patiënten optreden):

- nierontsteking, **veel moeten plassen en dorstgevoel**
- **veranderingen in uw urine en rugpijn** veroorzaakt door nierproblemen, waaronder nierfalen
- zachter worden van de botten (met **botpijn** en soms resulterend in botbreuken), dit kan optreden als gevolg van beschadiging van de tubuluscellen van de nieren
- **vervetting van de lever**

→ **Neem contact op met uw arts wanneer u denkt dat bij u een van deze ernstige bijwerkingen optreedt.**

Meest voorkomende bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **zeer vaak** voor (deze kunnen bij minstens 10 op de 100 patiënten optreden):

- diarree, braken, misselijkheid, duizeligheid, uitslag, zich zwak voelen

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- daling van het fosfaatgehalte in het bloed

Andere mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **vaak** voor (deze kunnen bij hoogstens 10 op de 100 patiënten optreden):

- hoofdpijn, buikpijn, zich moe voelen, opgeblazen gevoel, winderigheid, verlies van botmassa

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- problemen met de lever

De volgende bijwerkingen komen **soms** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 100 patiënten optreden):

- afbraak van spierweefsel, spierpijn of spierzwakte

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- daling van het kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd creatinine in uw bloed
- problemen met de alvleesklier

De afbraak van spierweefsel, het zachter worden van de botten (met botpijn en soms resulterend in botbreuken), spierpijn, spierzwakte en een daling van het kalium- of fosfaatgehalte in het bloed kunnen het gevolg zijn van beschadiging van de tubulusscellen van de nieren.

De volgende bijwerkingen komen **zelden** voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 1.000 patiënten optreden):

- pijn in de buik (onderbuik) veroorzaakt door een ontsteking van de lever
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof in dit middel is** tenofovir. Eén gram Viread granules bevat 33 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat).
- **De andere stoffen in dit middel zijn** ethylcellulose (E462), hydroxypropylcellulose (E463), mannitol (E421) en siliciumdioxide (E551). Zie rubriek 2 “Viread granules bevatten mannitol”.

Hoe ziet Viread eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel bestaat uit witte, omhulde granules. De granules worden geleverd in een fles met 60 g granules en zijn verpakt met een maatschepje.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor tenofovirdisoproxil, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over de afname van de botmineraaldichtheid uit klinische onderzoeken, de literatuur, spontane meldingen en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen tenofovirdisoproxil en een afname van de botmineraaldichtheid op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC was ook van mening dat de huidige waarschuwing/voorzorgsmaatregel met betrekking tot effecten op het bot verder dient te worden versterkt. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die tenofovirdisoproxil bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling door het PRAC, stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor aanbeveling van het PRAC.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor tenofovirdisoproxil is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) tenofovirdisoproxil bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.