

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viread 123 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 123 mg tenofovirdisoproksil (som fumarat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 78 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvite, triangelformede, filmdrasjerte tabletter, 8,5 mm i diameter, på den ene siden stemplet med "GSI" og på den andre siden med "150".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hiv-1-infeksjon

Viread 123 mg filmdrasjerte tabletter er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av hiv-1-infiserte pediatriske pasienter, med NRTI-resistens eller toksisitet som hindrer bruk av førstelinjemidler, i alderen 6 til < 12 år som veier fra 17 kg til under 22 kg.

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

Hepatitt B-infeksjon

Viread 123 mg filmdrasjerte tabletter er indisert for behandling av kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter fra 6 til < 12 år som veier fra 17 kg til under 22 kg, med:

- kompensert leversykdom og påvist immunaktiv sykdom, dvs. aktiv virusreplisering og vedvarende forhøyede ALAT-nivåer i serum eller histologisk påvist moderat til alvorlig inflammasjon og/eller fibrose. Med hensyn til beslutningen om å behandle pediatriske pasienter, se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Hiv-1 og kronisk hepatitt B

Anbefalt dose for behandling av hiv-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter i alderen 6 til < 12 år som veier mellom 17 og < 22 kg og som er i stand til å svelge filmdrasjerte tabletter, er én 123 mg-tablett én gang daglig oralt, sammen med mat.

Se preparatomtalen for Viread 163 mg og 204 mg filmdrasjerte tabletter for behandling av hiv-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter i alderen 6 til < 12 år som henholdsvis veier mellom 22 og < 28 kg og 28 og < 35 kg.

Viread fås også som 33 mg/g granulater for behandling av hiv-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter i alderen 2 til < 12 år som veier mindre enn 17 kg eller som ikke er i stand til å svelge filmdrasjerte tabletter. Se preparatomtalen for Viread 33 mg/g granulater.

Beslutningen om å behandle pediatriske pasienter bør basere seg på en nøye vurdering av individuelle pasientbehov og med referanse til nåværende retningslinjer for behandling av pediatriske pasienter, inkludert verdien av histologisk informasjon ved baseline. Fordelene ved langvarig virologisk suppresjon ved vedvarende behandling må veies opp mot risikoene ved forlenget behandling, inkludert utvikling av resistent hepatitt B-virus og usikkerhetene i forbindelse med langsiktig påvirkning på ben og renal toksisitet (se pkt. 4.4).

Serum-ALAT skal være vedvarende forhøyet i minst 6 måneder før behandling av pediatriske pasienter med dekompensert leversykdom som skyldes HBeAg-positiv kronisk hepatitt B; og i minst 12 måneder hos pasienter med HBeAg-negativ sykdom.

Behandlingsvarighet hos pediatriske pasienter med kronisk hepatitt B

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

- Hos HBeAg-positive pasienter uten cirrhose bør behandlingen administreres i minst 12 måneder etter at HBe-serokonversjon (HBeAg-tap og HBV-DNA-tap med anti HBe-konstatert i to påfølgende serumprøver med minst 3–6 måneders mellomrom) er bekreftet, eller frem til HBs-serokonversjon eller tap av effekt (se pkt. 4.4). Serum-ALAT- og HBV-DNA-nivåene bør følges opp regelmessig etter seponering av behandlingen, slik at forsinket virologisk tilbakefall kan oppdages.
- Hos HBeAg-negative pasienter uten cirrhose skal behandling administreres minst frem til HBs-serokonversjon eller tap av effekt. Seponering av behandlingen kan også vurderes etter at stabil virologisk suppresjon er oppnådd (dvs. i minst 3 år) forutsatt at serum-ALAT og HBV-DNA-nivåene følges opp regelmessig etter seponering av behandlingen, slik at forsinket virologisk tilbakefall kan oppdages. Ved forlenget behandling i mer enn 2 år anbefales regelmessig revurdering for å kontrollere at en fortsettelse av den valgte behandlingen fortsatt er egnet for pasienten.

Glemt dose

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

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Dersom behandling med Viread 123 mg filmdrasjerte tabletter seponeres hos pasienter med samtidig infeksjon med hiv og hepatitt B-virus (HBV), må disse pasientene overvåkes nøye vedrørende tegn på forverring av hepatitt (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av tenofovirdisoproksil hos hiv-1-infiserte barn eller barn med kronisk hepatitt B under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Viread 123 mg filmdrasjerte tabletter skal tas oralt én gang per dag, samtidig med mat.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

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

Hepatitt B

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

Samtidig administrering av andre legemidler

- Viread bør ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil eller tenofoviralafenamid.
- Viread bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.
- Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Trippelterapi med nukleosider/nukleotider

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

Nyre- og benefekter i den voksne populasjonen

Nyreeffekter

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Benefekter

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

Redusert benmineraltetthet (BMD) er observert med tenofovirdisoproksil i randomiserte kontrollerte kliniske studier som varte i opptil 144 uker hos hiv- eller HBV-infiserte pasienter (se pkt. 4.8 og 5.1). Disse reduksjonene i BMD ble generelt bedre etter seponering av behandlingen.

I andre studier (prospektive studier og tverrsnittstudier) ble de mest uttalte reduksjonene i BMD sett hos pasienter som ble behandlet med tenofovirdisoprosil som del av et regime som inneholdt en forsterket proteasehemmer.

I lys av benmisdannelsene forbundet med tenofovirdisoprosil og begrensningene i langsiktige data vedrørende hvilken påvirkning tenofovirdisoprosil har på benhelsen og risiko for frakturer, bør alternative behandlingsregimer vurderes for pasienter med osteoporose eller med en historikk med benfrakturer.

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

Nyre- og benefekter i den pediatriske populasjonen

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

Nyreeffekter

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

Nyreovervåking

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

Nyrebehandling

Hvis serumfosfatnivået er bekreftet å være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos en pediatrisk pasient som får tenofovirdisoprosil, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis nyremisdannelser mistenkes eller oppdages, bør en undersøkelse hos nefrolog gjennomføres for vurdering av avbrudd i behandlingen med tenofovirdisoprosil. Avbryting av behandling med bør også vurderes i tilfeller med tenofovirdisoprosil progressiv nedsettelse av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

Samtidig administrasjon og risiko for renal toksisitet

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

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Beneffekter

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

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

Leversykdommer

Tenofovir og tenofovirdisoproksil metaboliseres ikke av leverenzymene. En farmakokinetisk studie er utført hos ikke-hiv-infiserte voksne pasienter med varierende grad av nedsatt leverfunksjon. Ingen signifikant farmakokinetisk forandring er observert hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Forverring av hepatitt:

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

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

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

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

Samtidig infeksjon med hiv-1 og hepatitt B: På grunn av risikoen for utvikling av hiv-resistens, skal tenofovirdisoproksil bare brukes som del av en egnet antiretroviralt kombinasjonsregime hos pasienter som samtidig er infisert med hiv/HBV. Pasienter som tidligere har hatt leverdysfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt frekvens av leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi

(CART) og bør overvåkes i samsvar med standard praksis. Hvis det viser seg at leversykdommen forverrer seg hos slike pasienter, må man vurdere å avbryte eller avslutte behandlingen. Men man må være klar over at en økning i ALAT kan være del av HBV-clearance under en behandling med tenofovir, se *Forverring av hepatitt* ovenfor.

Bruk med visse antivirale midler mot hepatitt C

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

Vekt og metabolske parametre

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

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter

med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og -smerter, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Hjelpestoffer

Viread 123 mg filmdrasjerte tabletter inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

Samtidig bruk er ikke anbefalt

Viread bør ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofovirdisoprosil eller tenofoviralafenamid.

Viread bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.

Didanosin

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

Legemidler som elimineres via nyrene

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

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

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

Andre interaksjoner

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

Tabell 1: Interaksjoner mellom tenofovirdisoprosil og andre legemidler

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

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil
Antivirale midler mot hepatitt C-virus		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.) 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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potencere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potencere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensielt forårsake bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensielt forårsake bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %	Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz er forventet å redusere plasmakonsentrasjonene av velpatasvir. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir med regimer som inneholder efavirenz anbefales ikke.

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

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

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

² Den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir.

³ Denne studien ble gjennomført med ytterligere 100 mg voksilaprevir for å oppnå voksilaprevireksponeringer som forventes hos HCV-infiserte pasienter.

Studier utført med andre legemidler

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

Amming

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

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

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede mødre ikke ammer.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

Bivirkningstabell

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

Hiv-1 kliniske studier: Vurderingen av bivirkninger fra hiv-1 kliniske studiedata er basert på erfaringer fra to studier der 653 tidligere behandlede voksne pasienter fikk behandling med tenofovirdisoprosil (n = 443) eller placebo (n = 210) i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler i 24 uker og også en dobbelblindet sammenlignende kontrollert studie der 600 behandlingsnaive voksne pasienter fikk behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 299) eller stavudin (n = 301) i kombinasjon med lamivudin og efavirenz i 144 uker.

Hepatitt B kliniske studier: Vurderingen av bivirkninger fra HBV kliniske studiedata er hovedsaklig basert på erfaringer fra to dobbelblindede sammenlignende kontrollerte studier der 641 voksne pasienter med kronisk hepatitt B og kompensert leversykdom fikk behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg daglig (n = 426) eller adefovirdipivoksil 10 mg daglig (n = 215) i 48 uker. Bivirkningene sett med fortsatt behandling i 384 uker var samsvarende med sikkerhetsprofilen til tenofovirdisoprosil. Etter en innledende nedgang på om lag -4,9 ml/min (ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen) eller -3,9 ml/min/1,73 m² (ved bruk av MDRD [*modification of diet*

in renal disease]-formelen) etter de 4 første ukene av behandlingen, var den årlige nedgangen i nyrefunksjon fra baseline, rapportert hos pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil, på -1,41 ml/min per år (ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen) og -0,74 ml/min/1,73 m² per år (ved bruk av MDRD-formelen).

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

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

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

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

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

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

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

Frekvens	Tenofoviridisoprosil
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	hypofosfatemi ¹
Mindre vanlige:	hypokalemi ¹
Sjeldne:	laktatacidose
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	svimmelhet
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	diaré, oppkast, kvalme
Vanlige:	flatulens
Mindre vanlige:	pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	
Vanlige:	forhøyede transaminaser
Sjeldne:	leversteatose, hepatitt

Frekvens	Tenofovirdisoprosil
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Svært vanlige:	utslett
Sjeldne:	angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Vanlige:	redusert benmineraltetthet ³
Mindre vanlige:	rabdomyolyse ¹ , muskelsvakhet ¹
Sjeldne:	osteomalasi (manifestert som bensmerter og som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd) ^{1, 2} , myopati ¹
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	
Mindre vanlige:	økt kreatinin, proksimal renal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom)
Sjeldne:	akutt nyresvikt, nyresvikt, akutt tubulær nekrose, nefritt (inkludert akutt interstitiell nefritt) ² , nefrogen diabetes insipidus
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Svært vanlige:	asteni

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

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

³ Frekvensen av denne bivirkningen ble estimert basert på sikkerhetsdata fra ulike kliniske studier med TDF hos HBV-infiserte pasienter. Se også pkt. 4.4 og 5.1.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hiv-1 og hepatitt B:

Nedsatt nyrefunksjon

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

Laktatacidose

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

Hiv-1:

Metabolske parametre

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Osteonekrose

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

Hepatitt B:

Forverring av hepatitt under behandling

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

Forverring av hepatitt etter seponert behandling

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

Pediatrik populasjon

Hiv-1

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

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

I studien GS-US-104-0352 seponerte åtte av 89 pediatriske pasienter (9,0 %) som ble eksponert for tenofovirdisoprosil (median eksponering for tenofovirdisoprosil 331 uker) studielegemidlet på grunn av nyrebivirkninger. Fem forsøkspersoner (5,6 %) hadde laboratoriefunn som var klinisk forenlige med proksimal renal tubulopati, hvorav fire seponerte behandling med tenofovirdisoprosil. Syv pasienter hadde estimerte verdier for glomerulær filtrasjonsrate (GFR) på mellom 70 og 90 ml/min/1,73 m². Av disse opplevde tre pasienter en klinisk relevant nedgang i estimert GFR, som ble forbedret etter seponering av tenofovirdisoprosil.

Kronisk hepatitt B

Vurderingen av bivirkninger er basert på en randomisert studie (studie GS-US-174-0115) hos 106 pasienter i ungdomsalderen (i alderen 12 til < 18 år) med kronisk hepatitt B som fikk behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uker og en randomisert studie (studie GS-US-174-0144) hos 89 pasienter med kronisk hepatitt B (2 til < 12 år) som fikk behandling med tenofovirdisoprosil (n = 60) eller placebo (n = 29) i 48 uker. Bivirkningene som ble observert hos pediatriske pasienter som fikk behandling med tenofovirdisoprosil, var samsvarende med de som ble observert i kliniske studier av tenofovirdisoprosil hos voksne (se pkt. 4.8 *Bivirkningstabell* og 5.1).

Reduksjoner i BMD er observert hos HBV-infiserte pediatriske pasienter fra 2 til < 18 år. BMD Z-scorene hos pasienter som fikk tenofovirdisoprosil var lavere enn de som ble observert hos pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Bruk av tenofovirdisoprosil er ikke anbefalt hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Forverring av hepatitt etter seponering av behandling

Hos pasienter samtidig infisert med hiv og HBV har det forekommet en forverring av hepatitt, klinisk og laboratoriemessig, etter seponering av behandling med tenofovirdisoproksil (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

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

Data vedrørende hiv

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

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

Kliniske studier av pasienter med behandlingserfaring har vurdert anti-hiv-aktiviteten til tenofovirdisoproksil 245 mg opp mot stammer av hiv-1 med resistens mot nukleoside hemmere. Resultatene indikerer at pasienter med hiv som uttrykker 3 eller flere tymidin-analog-assosierte

mutasjoner (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) som omfattet enten M41L- eller L210W-mutasjoner i revers transkriptase, viste redusert respons for behandling med tenofovirdisoproksil 245 mg.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

I studien GS-99-907 ble 550 tidligere behandlede, voksne pasienter behandlet med placebo eller tenofovirdisoproksil 245 mg i 24 uker. Gjennomsnittlig utgangspunkt for CD4-tall var 427 celler/mm³, gjennomsnittlig utgangspunkt for plasma hiv-1 RNA var 3,4 log₁₀ kopier/ml (78 % av pasientene hadde en virusmengde på < 5000 kopier/ml) og gjennomsnittlig varighet av tidligere hiv-behandling var 5,4 år. Genotypisk utgangspunkts-analyse av hiv-isolater fra 253 pasienter viste at 94 % av pasientene hadde hiv-1 resistensmutasjoner assosiert med nukleosid revers transkriptasehemmere, 58 % hadde mutasjoner assosiert med proteasehemmere og 48 % hadde mutasjoner assosiert med ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere.

Ved uke 24 var de tidsjusterte gjennomsnittlige endringene fra utgangspunktet i log₁₀ plasma hiv-1 RNA-nivåene (DAVG₂₄) -0,03 log₁₀ kopier/ml og -0,61 log₁₀ kopier/ml for placebo- og tenofovirdisoproksil 245 mg mottakerne (p < 0,0001). En statistisk signifikant forskjell til fordel for tenofovirdisoproksil 245 mg ble sett i den tidsjusterte gjennomsnittlige endringen fra utgangspunktet ved uke 24 (DAVG₂₄) for CD4-tallet (+13 celler/mm³ for tenofovirdisoproksil 245 mg mot -11 celler/mm³ for placebo, p-verdi = 0,0008). Den antivirale responsen til tenofovirdisoproksil holdt i 48 uker (DAVG₄₈ var -0,57 log₁₀ kopier/ml og andelen av pasientene med hiv-1 RNA under 400 eller 50 kopier/ml var henholdsvis 41 % og 18 %). Åtte (2 %) pasienter behandlet med tenofovirdisoproksil 245 mg utviklet K65R-mutasjonen i løpet av de første 48 ukene.

Den dobbeltblindete, aktivt kontrollerte fasen av GS-99-903-studien over 144 uker vurderte effekten og sikkerheten til tenofovirdisoproksil 245 mg mot stavudin brukt sammen med lamivudin og efavirenz hos hiv-1-infiserte, voksne pasienter som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling. Gjennomsnittlig utgangspunkt for CD4-celleantall var 279 celler/mm³, gjennomsnittlig utgangspunkt for plasma hiv-1 RNA var 4,91 log₁₀ kopier/ml, 19 % av pasientene hadde symptomatisk hiv-1-infeksjon og 18 % hadde AIDS. Pasientene ble stratifisert etter utgangspunkt for hiv-1 RNA- og CD4-tall. Førtitre prosent av pasientene hadde i utgangspunktet en virusmengde på > 100 000 kopier/ml og 39 % hadde CD4-celleantall < 200 celler/ml.

Ved intent-to-treat analyse (manglende data og forandringer i antiretroviral terapi betraktes som svikt) var andelen pasienter med hiv-1 RNA under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml i uke 48 av behandlingen henholdsvis 80 % og 76 % i tenofovirdisoproksil 245 mg-grenen, sammenlignet med 84 % og 80 % i stavudin-grenen. I uke 144 var andelen av pasienter med hiv-1 RNA under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml henholdsvis 71 % og 68 % i tenofovirdisoproksil 245 mg-grenen, sammenlignet med 64 % og 63 % i stavudin-grenen.

Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for hiv-1 RNA- og CD4-tall i uke 48 av behandlingen var tilsvarende i begge behandlingsgrupper (-3,09 og -3,09 log₁₀ kopier/ml; +169 og 167 celler/mm³ i henholdsvis tenofovirdisoproksil 245 mg- og stavudin-gruppene). I uke 144 av behandlingen var den gjennomsnittlige endringen fra utgangspunktet tilsvarende i begge behandlingsgrupper (-3,07 og -3,03 log₁₀ kopier/ml; +263 og +283 celler/mm³ i henholdsvis tenofovirdisoproksil 245 mg- og stavudin-gruppene). En konsistent behandlingsrespons på tenofovirdisoproksil 245 mg ble sett uavhengig av utgangspunktet for hiv-1 RNA- og CD4-tall.

K65R-mutasjonen oppstod i en noe høyere prosentandel av pasientene i tenofovirdisoproksilgruppen enn den aktive kontrollgruppen (2,7 % mot 0,7 %). Efavirenz- eller lamivudinresistens kom enten forut for eller samtidig med utviklingen av K65R i alle tilfellene. Åtte pasienter hadde hiv som uttrykte K65R i tenofovirdisoproksil 245 mg-grenen, 7 av disse oppstod i løpet av de første 48 ukene av behandlingen og den siste i uke 96. Det ble ikke observert noen videre K65R-utvikling fram til

uke 144. En pasient i tenofovordisoproksil-grenen utviklet K70E-substitusjon i viruset. Verken på grunnlag av genotypiske eller fenotypiske analyser var det tegn på andre resistensveier for tenofovir.

Data vedrørende HBV

HBV antiviral aktivitet in vitro: Antiviral aktivitet *in vitro* av tenofovir mot HBV ble evaluert i HepG2 2.2.15 cellelinje. EC₅₀-verdiene for tenofovir lå innenfor et område på 0,14 til 1,5 µmol/l, med CC₅₀ (50 % cytotoxisk konsentrasjon) verdier på > 100 µmol/l.

Resistens: Det er ikke identifisert HBV-mutasjoner assosiert med resistens overfor tenofovirdisoproksil (se Klinisk effekt og sikkerhet). I cellebaserte analyser viste HBV-stammer som uttrykker rtV173L-, rtL180M- og rtM204I/V-mutasjoner assosiert med resistens overfor lamivudin og telbivudin, en følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 0,7 til 3,4 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. HBV-stammer som uttrykker rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V og rtM250V-mutasjoner assosiert med resistens overfor entecavir, viste følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 0,6 til 6,9 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. HBV-stammer som uttrykker A181V- og rtN236T-mutasjoner assosiert med resistens overfor entecavir, viste følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 2,9 til 10 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. Virus som inneholdt rtA181T-mutasjonen, forble følsomme for tenofovir med EC₅₀ verdier som var 1,5 ganger høyere enn for virus av vill type.

Klinisk effekt

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

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

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

I begge disse studiene var tenofovirdisoproksil signifikant bedre enn adefovirdipivoksil med hensyn til det primære endepunktet som var komplett respons (definert som HBV DNA-nivåer på < 400 kopier/ml og Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose). Behandling med 245 mg tenofovirdisoproksil var også assosiert med signifikant større andeler av pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml, sammenlignet med behandling med adefovirdipivoksil 10 mg. Begge behandlingene ga lignende resultater med hensyn til histologisk respons (definert som Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose) i uke 48 (se tabell 3 nedenfor).

I studie GS-US-174-0103 hadde en betydelig større andel av pasientene i tenofovirdisoproksilgruppen enn i adefovirdipivoksilgruppen normalisert ALAT og oppnådde HBsAg tap i uke 48 (se tabell 3 nedenfor).

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

Parameter	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 125	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 90
Komplett respons (%)^a	71*	49	67*	12
Histologi Histologisk respons (%) ^b	72	69	74	68
Median HBV DNA-reduksjon fra baseline^c (log10 kopier/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalisert ALT ^d	76	77	68*	54
Serologi (%) HbeAg tap/serokonversjon HBsAg tap/serokonversjon	n/a 0/0	n/a 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

* p-verdi *versus* adefovirdipivoksil < 0,05.

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

^b Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose.

^c Median endring fra utgangspunktet HBV DNA gjenspeiler bare forskjellen mellom utgangspunktet HBV DNA og oppdagelsesgrensen (LOD, Limit Of Detection) for analysen.

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

n/a = not applicable (ikke relevant).

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

Responser på behandlingen med tenofoviridisoprosil var sammenlignbart hos nukleosid-erfarne (n = 51) og nukleosid-naive (n = 375) pasienter og hos pasienter med normal ALAT (n = 21) og abnormal ALAT (n = 405) ved utgangspunktet når studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 ble kombinert. Av de 51 nukleosid-erfarne pasientene var 49 tidligere blitt behandlet med lamivudin. 73 % av de nukleosid-erfarne og 69 % av de nukleosid-naive pasientene oppnådde komplett respons på behandlingen; 90 % av de nukleosid-erfarne og 88 % av de nukleosid-naive pasientene oppnådde HBV DNA-suppresjon på < 400 kopier/ml. Alle pasientene med normal ALAT ved utgangspunktet og 88 % av pasientene med abnormal ALAT ved utgangspunktet oppnådde HBV DNA-suppresjon på < 400 kopier/ml.

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

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

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

Parameter ^a	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)											
	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg n = 125					
Uke	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normalisert ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologi (%) HbeAg tap/serokonversjon HBsAg tap/serokonversjon	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	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 Basert på Long Term Evaluation algoritme (LTE-analyse) - Pasienter som avbrøt studien når som helst før uke 384 grunnet et protokolldefinert endepunkt, samt de som fullførte uke 384, er inkludert i nevneren.

^b 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 48 uker med åpen behandling.

^c 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil

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

^e 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 96 uker med åpen behandling.

^f 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^b 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 144 uker med åpen behandling.

^c 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 114 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil

^b 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 192 uker med åpen behandling.

^c 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

^l 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 240 uker med åpen behandling.

^m 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 240 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

ⁿ Tallene er kumulative prosenter basert på en Kaplan Meier-analyse som ekskluderer data innhentet etter at emtricitabin er lagt til behandling i pen studie med tenofoviridisoprosil (KM ITT).

^o 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 336 uker med åpen behandling.

^p 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 336 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

n/a = not applicable (ikke relevant).

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

Parameter ^a	Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)											
	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg n = 90					
Uke	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 kopier/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalisert ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologi (%) HbeAg tap/serokonversjon HBsAg tap/serokonversjon	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
	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 Basert på Long Term Evaluation algoritme (LTE-analyse) - Pasienter som avbrøt studien når som helst før uke 384 grunnet et protokolldefinert endepunkt, samt de som fullførte uke 384, er inkludert i nevneren.

^b 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 48 uker med åpen behandling.

^c 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil

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

^e 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av 96 uker med åpen behandling.

^f 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

^g Tallene er kumulative procenter basert på en Kaplan Meier-analyse som inkluderer data innhentet etter at emtricitabin er lagt til behandling i denne studie med tenofoviridisoproskil (KM ITT).

^h 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av 144 uker med åpen behandling.

ⁱ 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 144 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

^j 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av 192 uker med åpen behandling.

^k 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

^l Tallene er kumulative procenter basert på en Kaplan Meier-analyse som ekskluderer data innhentet etter at emtricitabin er lagt til behandling i denne studie med tenofoviridisoproskil (KM ITT).

^m 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av 240 uker med åpen behandling.

ⁿ 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 240 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

^o 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av 336 uker med åpen behandling.

^p 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 336 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

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

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

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

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

^b Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose.

^c 48 uker dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av opptil 192 uker åpen behandling.

^d 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av opptil 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

Erfaringer hos pasienter med samtidig infeksjon med hiv og tidligere erfaring med lamivudin

I en randomisert, 48-ukers dobbeltblindet, kontrollert studie av tenofoviridisoproskil 245 mg hos voksne pasienter som samtidig var infisert med hiv-1 og kronisk hepatitt B, uten tidligere erfaring med lamivudin (studie ACTG 5127), var gjennomsnittlige HBV DNA-nivåer i serum ved utgangspunktet hos pasienter som var randomisert til tenofovirgrenen, 9,45 log₁₀ kopier/ml (n = 27). Behandling med tenofoviridisoproskil 245 mg var assosiert med en gjennomsnittlig endring av HBV DNA i serum fra utgangspunktet, hos pasienter som det fantes 48 ukers data for, på -5,74 log₁₀ kopier/ml (n = 18). I tillegg hadde 61 % av pasientene normal ALAT i uke 48.

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

Effekten og sikkerheten til tenofoviridisoproskil 245 mg eller tenofoviridisoproskil 245 mg pluss 200 mg emtricitabin har blitt evaluert i en randomisert, dobbeltblindet studie (studien GS-US-174-0106), hos HBeAg-positive og HBeAg-negative voksne pasienter med vedvarende viremi (HBV DNA ≥ 1000 kopier/ml) mens de mottok adefovirdipivoksil 10 mg i mer enn 24 uker. I utgangspunktet hadde 57 % av pasientene som ble randomisert til behandlingsgruppen med tenofoviridisoproskil mot 60 % av pasientene randomisert til behandlingsgruppen med emtricitabin pluss tenofoviridisoproskil tidligere blitt behandlet med lamivudin. Samlet i uke 24 resulterte behandlingen med tenofoviridisoproskil, i 66 % (35/53) pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml) mot 69 % (36/52) av pasientene

behandlet med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil ($p = 0,672$). I tillegg hadde 55 % (29/53) av pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil HBV DNA som ikke kunne oppdages (< 169 kopier/ml [< 29 IE/ml]); grensen for kvantifisering i Roche Cobas TaqMan HBV-analyse mot 60 % (31/52) av pasienter behandlet med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil ($p = 0,504$). Sammenligninger mellom behandlingsgruppene utover uke 24 er vanskelige å tolke ettersom forskerne hadde muligheten til å intensivere åpen behandling med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil. Langtidsstudier for å evaluere fordeler/risikoer ved samtidig behandling med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil i HBV-monoinfiserte pasienter er pågående.

Erfaringer hos pasienter med dekompensert leversykdom i uke 48 (studiene GS-US-174-0108)

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

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

Generelt er dataene fra denne studien for begrensede til å kunne trekke noen definitive konklusjoner om sammenligningen av emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil mot tenofoviridisoprosil (se tabell 7 nedenfor).

Tabell 7: Sikkerhet og effektparametre hos dekompenserte pasienter ved uke 48

Parameter	Studie 174-0108		
	Tenofoviridisoprosil 245 mg ($n = 45$)	Emtricitabin 200 mg/ tenofoviridisoprosil 245 mg ($n = 45$)	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) $n = 22$
Sviktende tolerabilitet (permanent seponering av studielegemiddel på grunn av en bivirkning som oppstod under behandling) n (%)^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Bekreftet økning av serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl fra utgangspunktet eller bekreftet serumfosfat på < 2 mg/dl n (%)^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNA n (%) < 400 kopier/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALT n (%) Normal ALT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
≥ 2 poengs senkning av CPT fra utgangspunktet n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for CPT-score	-0,8	-0,9	-1,3

Parameter	Studie 174-0108		
	Tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) n = 22
Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for MELD-score	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-verdi som sammenligner kombinert gren som inneholder tenofovir mot entecavir-grenen = 0,622

^b p-verdi som sammenligner kombinert gren som inneholder tenofovir mot entecavir-grenen = 1,000

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

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

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

Effekten og sikkerheten til 245 mg tenofovirdisoprosil har blitt evaluert i en randomisert, dobbeltblindet studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter (n = 280) med kompensert leversykdom, viremi (HBV DNA $\geq$ 1000 IE/ml) og genotypisk påvist lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rT180M). Bare fem pasienter hadde adefovirassosierte resistensmutasjoner i utgangspunktet. Etthundreogførtien og 139 voksne pasienter ble randomisert til en behandlingsgren med tenofovirdisoprosil og emtricitabin pluss tenofovirdisoprosil, respektivt. Demografiske forhold var i utgangspunktet tilsvarende for de to behandlingsgrenene: I utgangspunktet var 52,5 % av pasientene HBeAg-negative, 47,5 % var HBeAg-positive, gjennomsnittlig HBV DNA nivå var 6,5 log₁₀ kopier/ml, og gjennomsnittlig ALAT var 79 E/l.

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

Klinisk resistens

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

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

I studie GS-US-174-0108 fikk 45 pasienter (herunder 9 pasienter med resistensmutasjoner overfor lamivudin og/eller adefovirdipivoksil i utgangspunktet) tenofovirdisoprosil i inntil 168 uker

Genotypiske data fra parede HBV isolater fra utgangspunktet og under behandling var tilgjengelige for 6/8 pasienter med HBV DNA > 400 kopier/ml ved uke 48. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil i disse isolatene. Det ble utført en genotypisk analyse for 5 pasienter i tenofoviridisoprosilgrenen etter uke 48. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil i disse isolatene.

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

I en pediatrik studie (GS-US-174-0115) fikk 52 pasienter (herunder 6 pasienter med resistensmutasjoner overfor lamivudin i utgangspunktet) i utgangspunktet blindet tenofoviridisoprosil i inntil 72 uker, og deretter byttet 51/52 pasienter til åpen behandling med tenofoviridisoprosil (tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppe). Genotypiske evalueringer utført hos alle pasienter i denne gruppen med HBV DNA > 400 kopier/ml i uke 48 (n = 6), uke 72 (n = 5), uke 96 (n = 4), uke 144 (n = 2), og uke 192 (n = 3) 52 pasienter (herunder 2 pasienter med resistensmutasjoner overfor lamivudin i utgangspunktet), fikk blindet placebobehandling i 73 uker, og 42/54 fulgte etter med behandling med tenofoviridisoprosil tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppe). Genotypiske evalueringer utført hos alle pasienter i denne gruppen med HBV DNA > 400 kopier/ml i uke 96 (n = 17), uke 144 (n = 7), og uke 192 (n = 8). Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil i disse isolatene.

I en pediatrik studie (GS-US-174-0144) var genotypiske data fra parede HBV-isolater fra pasienter som fikk blindet tenofoviridisoprosil, fra utgangspunktet og under behandling tilgjengelige for 9 av 10 pasienter i uke 48 med plasma HBV DNA > 400 kopier/ml. Genotypedata fra parede HBV-isolater fra utgangspunktet og under behandling fra pasienter som byttet til åpen behandling med tenofoviridisoprosil fra blindet tenofoviridisoprosil (tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppe) eller fra placebo (placebo-tenofoviridisoprosil-gruppe) etter minst 48 uker blindet behandling var tilgjengelige for 12 av 16 pasienter i uke 96, 4 av 6 pasienter i uke 144 og 4 av 4 pasienter i uke 192 med HBV DNA > 400 kopier/ml. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil i disse isolatene i uke 48, 96, 144 eller 192.

Pediatrik populasjon

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

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

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

Reduksjon av BMD er rapportert hos pediatriske pasienter. Hos pasienter som fikk behandling med tenofoviridisoprosil, eller stavudin eller zidovudin, var gjennomsnittlig BMD Z-score for ryggraden i korsryggen -1,034 og -0,498, og gjennomsnittlig BMD Z-score for hele kroppen var henholdsvis -0,471 og -0,386 i utgangspunktet. Gjennomsnittlige endringer ved uke 48 (slutten av randomisert fase) var 0,032 og 0,087 BMD Z-score for ryggraden i korsryggen, og -0,184 og -0,027 BMD Z-score for hele kroppen for gruppene som fikk henholdsvis tenofoviridisoprosil og stavudin eller zidovudin. Gjennomsnittlig forekomst av benøkning i ryggraden i korsryggen ved 48 uker var lik i gruppene som fikk tenofoviridisoprosil og stavudin eller zidovudin. Total økning for hele kroppen var mindre i gruppen som fikk tenofoviridisoprosil sammenlignet med gruppen som fikk stavudin eller zidovudin. En forsøksperson som ble behandlet med tenofoviridisoprosil og ingen forsøkspersoner som ble behandlet med stavudin eller zidovudin opplevde signifikant (> 4 %) BMD-tap i ryggraden i korsryggen ved 48 uker. Blant 64 forsøkspersoner som fikk behandling med tenofoviridisoprosil i 96 uker, avtok BMD Z-scorene med -0,012 for ryggraden i korsryggen og -0,338 for hele kroppen. BMD Z-score ble ikke justert i henhold til høyde og vekt.

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

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

Etter 72 ukers blindet randomisert behandling, kunne hver pasient bytte til behandling med åpent tenofoviridisoprosil opptil uke 192. Etter uke 72 ble virologisk suppresjon opprettholdt for de som fikk dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av åpent tenofoviridisoprosil (tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppen): 86,5 % (45/52) av pasientene i tenofoviridisoprosil-

tenofoviridisoproskil-gruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml ved uke 192. Blant pasientene som fikk placebo under den dobbeltblindede perioden, økte andelen pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml kraftig når de startet behandlingen med åpent tenofoviridisoproskil (PLB-tenofoviridisoproskil-gruppen): 74,1 % (40/54) av pasientene i PLB-tenofoviridisoproskilgruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml ved uke 192. Andelen pasienter med ALT-normalisering ved uke 192 i tenofoviridisoproskil-tenofoviridisoproskil-gruppen var 75,8 % (25/33) blant de som var HBeAg-positive ved baseline, og 100,0 % (2 av 2 pasienter) blant de som var HBeAg-negative ved baseline. Lignende prosentandeler av pasienter i tenofoviridisoproskil-tenofoviridisoproskil- og PLB-tenofoviridisoproskil-gruppen (henholdsvis 37,5 % og 41,7 %) opplevde serokonversjon til antiHBe til og med uke 192.

Data vedrørende benmineraltetthet (BMD) fra studie GS-US-1714-0115 er oppsummert i tabell 8:

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

	Baseline		Uke 72		Uke 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Korsryggs gj.sn. (SD) BMD Z-score ^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)
Korsryggs gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Helkroppss gj.sn. (SD) BMD Z-score ^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)
Helkroppss gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Korsryggs BMD, minst 6 % reduksjon	NA	NA	1,9 % (1 pasient)	0 %	3,8 % (2 pasienter)	3,7 % (2 pasienter)
Helkroppss BMD, minst 6 % reduksjon ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 pasient)
Gjennomsnittlig %-vis økning i korsryggs BMD	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Gjennomsnittlig %-vis økning i i helkroppss BMD	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = Ikke relevant

^a BMD Z-score ikke justert for høyde og vekt

^b Primært sikkerhetsendepunkt til og med uke 72

I studie GS-US-174-0144, ble 89 HBeAg-negative og - positive pasienter fra 2 til < 12 år med kronisk hepatitt B behandlet med tenofoviridisoproskil 6,5 mg/kg opptil en maksimum dose på 245 mg (n = 60) eller placebo (n = 29) én gang daglig i 48 uker. Pasientene må ha vært naive overfor tenofoviridisoproskil med HBV DNA > 10⁵ kopier/ml (~ 4,2 log₁₀ IE/ml) og ALAT > 1,5 × øvre grense av normal (ULN) ved screening. Ved uke 48 hadde totalt 77 % (46/60) av pasientene i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproskil og 7 % (2/29) av pasientene i placebogruppen HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml). Sekstiseks prosent (38/58) av pasientene i gruppen med tenofoviridisoproskil hadde normalisert ALAT ved uke 48 sammenlignet med 15 % (4/27) i placebogruppe. Femogtyve prosent (14/56) av pasientene i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproskil og 24 % (7/29) av pasientene i placebogruppen oppnådde HBeAG serokonversjon i uke 48.

Respons på behandling med tenofovirdisoprosil var sammenlignbart i behandlingsnaive pasienter og behandlede subjekter hvor 76 % (38/50) av behandlingsnaive og 80 % (8/10) av behandlede pasienter oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48. Respons på behandling med tenofovirdisoprosil var sammenlignbar hos HBeAg-negative pasienter sammenlignet med de som var HBeAg-negative ved baseline med 77 % (43/56) HBeAg-positive og 75,0 % (3/4) HBeAg-negative pasienter som oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48. Distribusjonen av HBV-genotyper ved baseline var sammenlignbar mellom tenofovirdisoprosil- og placebo-gruppene. De fleste av pasientene var enten genotype C (43,8 %) eller D (41,6 %) med en lavere og lignende frekvens til genotype A og B (6,7 % hver). Kun 1 pasient randomisert til tenofovirdisoprosilgruppen var genotype E ved baseline. Generelt var behandlingsresponsen på tenofovirdisoprosil lignende for genotype A, B, C og E [75–100 % av pasientene oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48] med en lavere responsrate hos pasienter med genotype D-infeksjon (55 %).

Etter minst 48 uker med blindet randomisert behandling kunne hver pasient bytte til åpen tenofovirdisoprosilbehandling frem til uke 192. Etter uke 48 ble virologisk suppresjon opprettholdt for de som fikk dobbeltblindet tenofovirdisoprosil etterfulgt av åpen behandling med tenofovirdisoprosil (tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil-gruppe): 83,3 % (50/60) av pasientene i tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil-gruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 192. Blant pasientene som fikk placebo i den dobbeltblindede perioden, økte andelen pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml kraftig etter å ha mottatt åpen behandling med tenofovirdisoprosil (placebo-tenofovirdisoprosil-gruppe): 62,1 % (18/29) av pasientene i placebo-tenofovirdisoprosil-gruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml i uke 192. Andelen pasienter med ALAT-normalisering ved uke 192 i tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil-gruppen og placebo-tenofovirdisoprosil-gruppen var henholdsvis 79,3 % og 59,3 % (basert på sentrallaboratriekriterier). Lignende prosentandeler av pasienter i tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil-gruppen og placebo-tenofovirdisoprosil-gruppen (henholdsvis 33,9 % og 34,5 %) hadde opplevd HBeAg-serokonversjon til uke 192. Ingen pasienter i noen av behandlingsgruppene hadde opplevd HBsAg-serokonversjon i uke 192. Behandlingsresponsrater på tenofovirdisoprosil i uke 192 ble opprettholdt for alle genotyper A, B og C (80–100 %) i tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil-gruppen. I uke 192 ble fortsatt en lavere responsrate observert hos personer med genotype D-infeksjon (77 %), men med en forbedring sammenlignet med resultater i 48 uker (55 %).

Data vedrørende benmineraltetthet (BMD) fra studie GS-US-1714-0144 er oppsummert i tabell 9:

Tabell 9: Vurdering av benmineraltetthet ved baseline, uke 48 og uke 192

	Baseline		Uke 48		Uke 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Korsryggs gj.sn. (SD) BMD Z-score	0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Korsryggs gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Helkroppss gj.sn. (SD) BMD Z-score	0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Helkroppss gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulativ forekomst > 4 % reduksjon fra baseline i	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %

	Baseline		Uke 48		Uke 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
korsryggs BMD ^a						
Kumulativ forekomst > 4 % reduksjon fra baseline i helkroppss BMD ^a	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Gjennomsnittlig %-vis økning i korsryggs BMD	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Gjennomsnittlig %-vis økning i helkroppss BMD	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = Ikke relevant

^a Ingen ytterligere pasienter hadde > 4 % BMD-reduksjoner etter uke 48

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

Absorpsjon

Etter oral administrering av tenofovirdisoprosil til hiv-infiserte pasienter absorberes tenofovirdisoprosil raskt og omdannes til tenofovir. Administrering av flere doser tenofovirdisoprosil under et måltid til hiv-infiserte pasienter resulterte i gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) tenofovir C_{max} , AUC, og C_{min} verdier på hhv. 326 (36,6 %) ng/ml, 3324 (41,2 %) ng·time/ml og 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maksimum tenofovirkonsentrasjoner ble observert i serum i løpet av en time etter dosering hos fastende pasienter og i løpet av to timer hvis tatt sammen med mat. Den orale biotilgjengeligheten av tenofovir fra tenofovirdisoprosil hos fastende pasienter var omtrent 25 %. Administrering av tenofovirdisoprosil sammen med et måltid med høyt fettinnhold økte den orale biotilgjengeligheten, med en økning i tenofovirs AUC på omtrent 40 % og C_{max} på omtrent 14 %. Etter første dose med tenofovirdisoprosil hos pasienter som hadde spist, varierte median- C_{max} i serum fra 213 til 375 ng/ml. Administrering av tenofovirdisoprosil sammen med et lett måltid hadde imidlertid ingen signifikant effekt på farmakokinetikken av tenofovir.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

In vitro studier har vist at verken tenofovirdisoprosil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene. Det er dessuten vist at ved konsentrasjoner som var betydelig høyere (rundt 300 ganger) enn de som ble observert *in vivo*, hemmet ikke tenofovir *in vitro* legemiddelmetabolisme mediert av noen av de viktigste humane CYP450-isoformene involvert i legemiddelbiotransformasjon (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofovirdisoprosil ved en konsentrasjon på 100 µmol/l hadde ingen effekt på noen av CYP450-isoformene, unntatt CYP1A1/2, der en liten (6 %), men statistisk signifikant reduksjon i

metabolismen av CYP1A1/2-substrat ble observert. På bakgrunn av disse dataene er det usannsynlig at klinisk signifikante interaksjoner med tenofovirdisoprosil og legemidler metabolisert av CYP450 vil forekomme.

Eliminasjon

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

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Kjønn

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

Etnisk tilhørighet

Farmakokinetikkstudier er ikke utført i ulike etniske grupper.

Pediatrik populasjon

Tenofovirs steady-state farmakokinetikk ble evaluert hos 8 hiv-1-infiserte pasienter i ungdomsalderen (i en alder fra 12 til < 18 år) med en kroppsvekt på ≥ 35 kg og hos 23 hiv-1-infiserte barn i alderen 2 til < 12 år (se tabell 10 nedenfor). Oppnådd tenofovireksponering hos disse pediatrike pasientene som fikk daglige orale doser med tenofovirdisoprosil 245 mg eller 6,5 mg/kg kroppsvekt tenofovirdisoprosil opp til en maksimal dose på 245 mg var tilsvarende eksponeringer som ble oppnådd hos voksne som fikk én dose tenofovirdisoprosil 245 mg én gang daglig.

Tabell 10: Gjennomsnittlige ($\pm$ SD) farmakokinetiske parametre til tenofovir etter aldersgrupper for pediatrike pasienter

Dose og formulering	245 mg filmdrasjert tablett 12 til < 18 år (n = 8)	6,5 mg/kg granulat 2 til < 12 år (n = 23)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
AUC_{tau} ($\mu\text{g} \cdot \text{time/ml}$)	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

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

Tenofovireksponering hos HBV-infiserte pediatrike pasienter 2 til < 12 år som fikk en daglig oral dose tenofovirdisoprosil 6,5 mg/kg av kroppsvekten (tablett eller granulat) opptil en maksimumsdose på 245 mg, lignet eksponering oppnådd hos hiv-1-infiserte pediatrike pasienter 2 til < 12 år som fikk en daglig dose tenofovirdisoprosil 6,5 mg/kg opptil en maksimumsdose med tenofovirdisoprosil 245 mg.

Farmakokinetikkstudier er ikke utført hos barn under 2 år.

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Intracellulær farmakokinetikk

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

Evaluerings av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat (E572)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Stivelse, pregelatinisert

Filmdrasjering

Glyseroltriacetat (E1518)

Hypromellose (E464)

Laktosemonohydrat

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av høytetthets-polyetylen (HDPE) med barnesikret lukkeanordning av polypropylen. Boksen inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og et silikagel tørremiddel.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og kartong som inneholder 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/200/004

EU/1/01/200/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. februar 2002

Dato for siste fornyelse: 14. desember 2011

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viread 163 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 163 mg tenofovirdisoproksil (som fumarat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 104 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvite, runde, filmdrasjerte tabletter, 10,7 mm i diameter, på den ene siden stemplet med "GSI" og på den andre siden med "200".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hiv-1-infeksjon

Viread 163 mg filmdrasjerte tabletter er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av hiv-1-infiserte pediatriske pasienter, med NRTI-resistens eller toksisitet som hindrer bruk av førstelinjemidler, i alderen 6 til < 12 år som veier fra 22 kg til under 28 kg.

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

Hepatitt B-infeksjon

Viread 163 mg filmdrasjerte tabletter er indisert for behandling av kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter fra 6 til < 12 år som veier fra 22 kg til under 28 kg, med:

- kompensert leversykdom og påvist immunaktiv sykdom, dvs. aktiv virusreplisering og vedvarende forhøyede ALAT-nivåer i serum eller histologisk påvist moderat til alvorlig inflammasjon og/eller fibrose. Med hensyn til beslutningen om å behandle pediatriske pasienter, se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Hiv-1 og kronisk hepatitt B

Anbefalt dose for behandling av hiv-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter i alderen 6 til < 12 år som veier mellom 22 og < 28 kg og som er i stand til å svelge filmdrasjerte tabletter, er én 163 mg-tablett én gang daglig oralt, sammen med mat.

Se preparatomtalen for Viread 123 mg og 204 mg filmdrasjerte tabletter for behandling av hiv-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter i alderen 6 til < 12 år som henholdsvis veier mellom 17 til < 22 kg og 28 og < 35 kg.

Viread fås også som 33 mg/g granulater for å behandle hiv-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter i alderen 2 til < 12 år som veier mer enn 17 kg eller som ikke er i stand til å svelge filmdrasjerte tabletter. Se preparatomtalen for Viread 33 mg/g granulater.

Beslutningen om å behandle pediatriske pasienter bør basere seg på en nøye vurdering av individuelle pasientbehov og med referanse til nåværende retningslinjer for behandling av pediatriske pasienter, inkludert verdien av histologisk informasjon ved baseline. Fordelene ved langvarig virologisk suppresjon ved vedvarende behandling må veies opp mot risikoene ved forlenget behandling, inkludert utvikling av resistent hepatitt B-virus og usikkerhetene i forbindelse med langsiktig påvirkning på ben og renal toksisitet (se pkt. 4.4).

Serum-ALAT skal være vedvarende forhøyet i minst 6 måneder før behandling av pediatriske pasienter med dekompensert leversykdom som skyldes HBeAg-positiv kronisk hepatitt B; og i minst 12 måneder hos pasienter med HBeAg-negativ sykdom.

Behandlingsvarighet hos pediatriske pasienter med kronisk hepatitt B

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

- Hos HBeAg-positive pasienter uten cirrhose bør behandlingen administreres i minst 12 måneder etter at HBe-serokonversjon (HBeAg-tap og HBV-DNA-tap med anti HBe-konstatert i to påfølgende serumprøver med minst 3–6 måneders mellomrom) er bekreftet, eller frem til HBs-serokonversjon eller tap av effekt (se pkt. 4.4). Serum-ALAT- og HBV-DNA-nivåene bør følges opp regelmessig etter seponering av behandlingen, slik at forsinket virologisk tilbakefall kan oppdages.
- Hos HBeAg-negative pasienter uten cirrhose skal behandling administreres minst frem til HBs-serokonversjon eller tap av effekt. Seponering av behandlingen kan også vurderes etter at stabil virologisk suppresjon er oppnådd (dvs. i minst 3 år) forutsatt at serum-ALAT og HBV-DNA-nivåene følges opp regelmessig etter seponering av behandlingen, slik at forsinket virologisk tilbakefall kan oppdages. Ved forlenget behandling i mer enn 2 år anbefales regelmessig revurdering for å kontrollere at en fortsettelse av den valgte behandlingen fortsatt er egnet for pasienten.

Glemt dose

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

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Dersom behandling med Viread 163 mg filmdrasjerte tabletter seponeres hos pasienter med samtidig infeksjon med hiv og hepatitt B-virus (HBV), må disse pasientene overvåkes nøye vedrørende tegn på forverring av hepatitt (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av tenofovirdisoproksil hos hiv-1-infiserte barn eller barn med kronisk hepatitt under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Viread 163 mg filmdrasjerte tabletter skal tas oralt én gang per dag, samtidig med mat.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

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

Hepatitt B:

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

Samtidig administrering av andre legemidler

- Viread bør ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil eller tenofoviralfenamid.
- Viread bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.
- Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Trippelterapi med nukleosider/nukleotider

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

Nyre- og benefekter i den voksne populasjonen

Nyreeffekter

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Benefekter

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

Redusert benmineraltetthet (BMD) er observert med tenofovirdisoproksil i randomiserte kontrollerte kliniske studier som varte i opptil 144 uker hos hiv- eller HBV-infiserte pasienter (se pkt. 4.8 og 5.1). Disse reduksjonene i BMD ble generelt bedre etter seponering av behandlingen.

I andre studier (prospektive studier og tverrsnittstudier) ble de mest uttalte reduksjonene i BMD sett hos pasienter som ble behandlet med tenofovirdisoprosil som del av et regime som inneholdt en forsterket proteasehemmer.

I lys av benmisdannelsene forbundet med tenofovirdisoprosil og begrensningene i langsiktige data vedrørende hvilken påvirkning tenofovirdisoprosil har på benhelsen og risiko for frakturer, bør alternative behandlingsregimer vurderes for pasienter med osteoporose eller med en historikk med benfrakturer.

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

Nyre- og benefekter i den pediatriske populasjonen

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

Nyreeffekter

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

Nyreovervåking

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

Nyrebehandling

Hvis serumfosfatnivået er bekreftet å være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos en pediatrisk pasient som får tenofovirdisoprosil, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis nyremisdannelser mistenkes eller oppdages, bør en undersøkelse hos nefrolog gjennomføres for vurdering av avbrudd i behandlingen med tenofovirdisoprosil. Avbryting av behandling med bør også vurderes i tilfeller med tenofovirdisoprosil progressiv nedsettelse av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

Samtidig administrasjon og risiko for renal toksisitet

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

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Beneffekter

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

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

Leversykdommer

Tenofovir og tenofovirdisoproksil metaboliseres ikke av leverenzymene. En farmakokinetisk studie er utført hos ikke-hiv-infiserte voksne pasienter med varierende grad av nedsatt leverfunksjon. Ingen signifikant farmakokinetisk forandring er observert hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Forverring av hepatitt:

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

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

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

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

Samtidig infeksjon med hiv-1 og hepatitt B: På grunn av risikoen for utvikling av hiv-resistens, skal tenofovirdisoproksil bare brukes som del av en egnet antiretroviralt kombinasjonsregime hos pasienter som samtidig er infisert med hiv/HBV. Pasienter som tidligere har hatt leverdysfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt frekvens av leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi

(CART) og bør overvåkes i samsvar med standard praksis. Hvis det viser seg at leversykdommen forverrer seg hos slike pasienter, må man vurdere å avbryte eller avslutte behandlingen. Men man må være klar over at en økning i ALAT kan være del av HBV-clearance under en behandling med tenofovir, se *Forverring av hepatitt* ovenfor.

Bruk med visse antivirale midler mot hepatitt C

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

Vekt og metabolske parametre

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

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter

med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og -smerter, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Hjelpestoffer

Viread 163 mg filmdrasjerte tabletter inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

Samtidig bruk er ikke anbefalt

Viread bør ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofovirdisoprosil eller tenofoviralafenamid.

Viread bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.

Didanosin

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

Legemidler som elimineres via nyrene

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

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

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

Andre interaksjoner

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

Tabell 1: Interaksjoner mellom tenofovirdisoprosil og andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoprosil
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
Proteasehemmere		
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 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potencere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ingen signifikant effekt på lopinavir/ritonavir PK-parametere. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potencere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Ingen signifikant effekt på darunavir/ritonavir PK-parametere. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potencere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
NRTier		
Didanosin	Samtidig administrering av tenofovirdisoprosil og didanosin fører til en 40-60 % økning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administrering av tenofovirdisoprosil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4). Økt systemisk eksponering for didanosin kan øke risikoen for didanosinrelaterte bivirkninger. Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktatacidose, noen ganger dødelig. Samtidig administrasjon av tenofovirdisoprosil og didanosin i en dose på 400 mg daglig har vært assosiert med en betydelig reduksjon i CD4-celleantallet, muligens på grunn av en intracellulær interaksjon som øker fosforylert (dvs. aktiv) didanosin. En lavere dose på 250 mg didanosin administrert samtidig med tenofovirdisoprosil har vært assosiert med rapporter om høy forekomst av virologisk svikt innen flere testede kombinasjoner for behandling av hiv-1-infeksjon.

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Adefovirdipivoksil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovirdisoproksil bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil (se pkt. 4.4).
Antivirale midler mot hepatitt C-virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproksil (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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten med tenofovirdisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproksil (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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten med tenofovirdisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensierte bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/ rilpivirin/tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensierte bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensierte bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: 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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensierte bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %	Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz er forventet å redusere plasmakonsentrasjonene av velpatasvir. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir med regimer som inneholder efavirenz anbefales ikke.

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/ tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensierte bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

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

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

² Den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir.

³ Denne studien ble gjennomført med ytterligere 100 mg voksilaprevir for å oppnå voksilaprevireksponeringen som forventes hos HCV-infiserte pasienter.

Studier utført med andre legemidler

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

Amming

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

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

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede mødre ikke ammer.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

Bivirkningstabell

Hiv-1 kliniske studier: Vurderingen av bivirkninger for tenofovirdisoprosil er basert på sikkerhetsdata fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring. Alle bivirkninger presenteres i tabell 2.

Vurderingen av bivirkninger fra hiv-1 kliniske studiedata er basert på erfaringer fra to studier der 653 tidligere behandlede voksne pasienter fikk behandling med tenofovirdisoprosil (n = 443) eller placebo (n = 210) i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler i 24 uker og også en dobbelblindet sammenlignende kontrollert studie der 600 behandlingsnaive voksne pasienter fikk behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 299) eller stavudin (n = 301) i kombinasjon med lamivudin og efavirenz i 144 uker.

Hepatitt B kliniske studier: Vurderingen av bivirkninger fra HBV kliniske studiedata er hovedsaklig basert på erfaringer fra to dobbelblindede sammenlignende kontrollerte studier der 641 voksne pasienter med kronisk hepatitt B og kompensert leversykdom fikk behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg daglig (n = 426 eller adefovirdipivoksil 10 mg daglig (n = 215) i 48 uker. Bivirkningene sett med fortsatt behandling i 384 uker var samsvarende med sikkerhetsprofilen til tenofovirdisoprosil Etter en innledende nedgang på om lag -4,9 ml/min (ved bruk av Cockcroft-Gault-

formelen) eller $-3,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (ved bruk av MDRD [modification of diet in renal disease]-formelen) etter de 4 første ukene av behandlingen, var den årlige nedgangen i nyrefunksjon fra baseline, rapportert hos pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil, på $-1,41 \text{ ml/min per år}$ (ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen) og $-0,74 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ per år}$ (ved bruk av MDRD-formelen).

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

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

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

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

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

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

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

Frekvens	Tenofoviridisoprosil
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	hypofosfatemi ¹
Mindre vanlige:	hypokalemi ¹
Sjeldne:	laktatacidose
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	svimmelhet
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	diaré, oppkast, kvalme
Vanlige:	flatulens
Mindre vanlige:	pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	
Vanlige:	forhøyede transaminaser
Sjeldne:	leversteatose, hepatitt

Frekvens	Tenofovirdisoprosil
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Svært vanlige:	utslett
Sjeldne:	angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Vanlige:	redusert benmineralitet ³
Mindre vanlige:	rabdomyolyse ¹ , muskelsvakhet ¹
Sjeldne:	osteomalasi (manifestert som bensmerter og som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd) ^{1, 2} , myopati ¹
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	
Mindre vanlige:	økt kreatinin, proksimal renal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom)
Sjeldne:	akutt nyresvikt, nyresvikt, akutt tubulær nekrose, nefritt (inkludert akutt interstitiell nefritt) ² , nefrogen diabetes insipidus
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Svært vanlige:	asteni

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

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

³ Frekvensen av denne bivirkningen ble estimert basert på sikkerhetsdata fra ulike kliniske studier med TDF hos HBV-infiserte pasienter. Se også pkt. 4.4 og 5.1.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hiv-1 og hepatitt B:

Nedsatt nyrefunksjon

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

Laktatacidose

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

Hiv-1:

Metabolske parametre

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Osteonekrose

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

Hepatitt B:

Forverring av hepatitt under behandling

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

Forverring av hepatitt etter seponert behandling

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

Pediatrik populasjon

Hiv-1

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

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

I studien GS-US-104-0352 seponerte åtte av 89 pediatriske pasienter (9,0 %) som ble eksponert for tenofovirdisoproksil (median eksponering for tenofovirdisoproksil 331 uker) studielegemidlet på grunn av nyrebivirkninger. Fem forsøkspersoner (5,6 %) hadde laboratoriefunn som var klinisk forenlige med proksimal renal tubulopati, hvorav fire seponerte behandling med tenofovirdisoproksil. Syv pasienter hadde estimerte verdier for glomerulær filtrasjonsrate (GFR) på mellom 70 og 90 ml/min/1,73 m². Av disse opplevde tre pasienter en klinisk relevant nedgang i estimert GFR, som ble forbedret etter seponering av tenofovirdisoproksil.

Kronisk hepatitt B

Vurderingen av bivirkninger er basert på en randomisert studie (studie GS-US-174-0115) hos 106 pasienter i ungdomsalderen (i alderen 12 til < 18 år) med kronisk hepatitt B som fikk behandling med tenofovirdisoproksil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uker og en randomisert studie (Study GS-US-174-0144) hos 89 pasienter med kronisk hepatitt B (2 til < 12 år) som fikk behandling med tenofovirdisoproksil (n = 60) eller placebo (n = 29) i 48 uker. Bivirkningene som ble observert hos pediatriske pasienter som fikk behandling med tenofovirdisoproksil, var samsvarende med de som ble observert i kliniske studier av tenofovirdisoproksil hos voksne (se pkt. 4.8 *Bivirkningstabell* og 5.1).

Reduksjoner i BMD er observert hos HBV-infiserte pediatriske pasienter fra 2 til < 18 år. BMD Z-scorene hos pasienter som fikk tenofovirdisoproksil var lavere enn de som ble observert hos pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Bruk av tenofovirdisoproksil er ikke anbefalt hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Forverring av hepatitt etter seponering av behandling

Hos pasienter samtidig infisert med hiv og HBV har det forekommet en forverring av hepatitt, klinisk og laboratoriemessig, etter seponering av behandling med tenofovirdisoproksil (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

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

Data vedrørende hiv

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

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

Kliniske studier av pasienter med behandlingserfaring har vurdert anti-hiv-aktiviteten til tenofovirdisoproksil 245 mg opp mot stammer av hiv-1 med resistens mot nukleoside hemmere. Resultatene indikerer at pasienter med hiv som uttrykker 3 eller flere tymidin-analog-assosierte

mutasjoner (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) som omfattet enten M41L- eller L210W-mutasjoner i revers transkriptase, viste redusert respons for behandling med tenofoviridisoprosil 245 mg.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

I studien GS-99-907 ble 550 tidligere behandlede, voksne pasienter behandlet med placebo eller tenofoviridisoprosil 245 mg i 24 uker. Gjennomsnittlig utgangspunkt for CD4-tall var 427 celler/mm³, gjennomsnittlig utgangspunkt for plasma hiv-1 RNA var 3,4 log₁₀ kopier/ml (78 % av pasientene hadde en virusmengde på < 5000 kopier/ml) og gjennomsnittlig varighet av tidligere hiv-behandling var 5,4 år. Genotypisk utgangspunkts-analyse av hiv-isolater fra 253 pasienter viste at 94 % av pasientene hadde hiv-1 resistensmutasjoner assosiert med nukleosid revers transkriptasehemmere, 58 % hadde mutasjoner assosiert med proteasehemmere og 48 % hadde mutasjoner assosiert med ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere.

Ved uke 24 var de tidsjusterte gjennomsnittlige endringene fra utgangspunktet i log₁₀ plasma hiv-1 RNA-nivåene (DAVG₂₄) -0,03 log₁₀ kopier/ml og -0,61 log₁₀ kopier/ml for placebo- og tenofoviridisoprosil 245 mg mottakerne (p < 0,0001). En statistisk signifikant forskjell til fordel for tenofoviridisoprosil 245 mg ble sett i den tidsjusterte gjennomsnittlige endringen fra utgangspunktet ved uke 24 (DAVG₂₄) for CD4-tallet (+13 celler/mm³ for tenofoviridisoprosil 245 mg mot -11 celler/mm³ for placebo, p-verdi = 0,0008). Den antivirale responsen til tenofoviridisoprosil holdt i 48 uker (DAVG₄₈ var -0,57 log₁₀ kopier/ml og andelen av pasientene med hiv-1 RNA under 400 eller 50 kopier/ml var henholdsvis 41 % og 18 %). Åtte (2 %) pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil 245 mg utviklet K65R-mutasjonen i løpet av de første 48 ukene.

Den dobbeltblindete, aktivt kontrollerte fasen av GS-99-903-studien over 144 uker vurderte effekten og sikkerheten til tenofoviridisoprosil 245 mg mot stavudin brukt sammen med lamivudin og efavirenz hos hiv-1-infiserte, voksne pasienter som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling. Gjennomsnittlig utgangspunkt for CD4-celleantall var 279 celler/mm³, gjennomsnittlig utgangspunkt for plasma hiv-1 RNA var 4,91 log₁₀ kopier/ml, 19 % av pasientene hadde symptomatisk hiv-1-infeksjon og 18 % hadde AIDS. Pasientene ble stratifisert etter utgangspunkt for hiv-1 RNA- og CD4-tall. Førtitre prosent av pasientene hadde i utgangspunktet en virusmengde på > 100 000 kopier/ml og 39 % hadde CD4-celleantall < 200 celler/ml.

Ved intent-to-treat analyse (manglende data og forandringer i antiretroviral terapi betraktes som svikt) var andelen pasienter med hiv-1 RNA under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml i uke 48 av behandlingen henholdsvis 80 % og 76 % i tenofoviridisoprosil 245 mg-grenen, sammenlignet med 84 % og 80 % i stavudin-grenen. I uke 144 var andelen av pasienter med hiv-1 RNA under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml henholdsvis 71 % og 68 % i tenofoviridisoprosil 245 mg-grenen, sammenlignet med 64 % og 63 % i stavudin-grenen.

Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for hiv-1 RNA- og CD4-tall i uke 48 av behandlingen var tilsvarende i begge behandlingsgrupper (-3,09 og -3,09 log₁₀ kopier/ml; +169 og 167 celler/mm³ i henholdsvis tenofoviridisoprosil 245 mg- og stavudin-gruppene). I uke 144 av behandlingen var den gjennomsnittlige endringen fra utgangspunktet tilsvarende i begge behandlingsgrupper (-3,07 og -3,03 log₁₀ kopier/ml; +263 og +283 celler/mm³ i henholdsvis tenofoviridisoprosil 245 mg- og stavudin-gruppene). En konsistent behandlingsrespons på tenofoviridisoprosil 245 mg ble sett uavhengig av utgangspunktet for hiv-1 RNA- og CD4-tall.

K65R-mutasjonen oppstod i en noe høyere prosentandel av pasientene i tenofoviridisoprosilgruppen enn den aktive kontrollgruppen (2,7 % mot 0,7 %). Efavirenz- eller lamivudinresistens kom enten forut for eller samtidig med utviklingen av K65R i alle tilfellene. Åtte pasienter hadde hiv som uttrykte K65R i tenofoviridisoprosil 245 mg-grenen, 7 av disse oppstod i løpet av de første 48 ukene av behandlingen og den siste i uke 96. Det ble ikke observert noen videre K65R-utvikling fram til

uke 144. En pasient i tenofoviridisoprosil-grenen utviklet K70E-substitusjon i viruset. Verken på grunnlag av genotypiske eller fenotypiske analyser var det tegn på andre resistensveier for tenofovir.

Data vedrørende HBV

HBV antiviral aktivitet in vitro: *In vitro* antiviral aktivitet av tenofovir mot HBV ble evaluert i HepG2 2.2.15 cellelinje. EC₅₀ verdiene for tenofovir lå innenfor et område på 0,14 til 1,5 µmol/l, med CC₅₀ (50 % cytotoxisk konsentrasjon) verdier på > 100 µmol/l

Resistens: Det er ikke identifisert HBV-mutasjoner assosiert med resistens overfor tenofoviridisoprosil (se Klinisk effekt og sikkerhet). I cellebaserte analyser viste HBV-stammer som uttrykker rtV173L-, rtL180M- og rtM204I/V-mutasjoner assosiert med resistens overfor lamivudin og telbivudin, en følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 0,7 til 3,4 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. HBV-stammer som uttrykker rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V og rtM250V-mutasjoner assosiert med resistens overfor entecavir, viste følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 0,6 til 6,9 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. HBV-stammer som uttrykker A181V- og rtN236T-mutasjoner assosiert med resistens overfor entecavir, viste følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 2,9 til 10 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. Virus som inneholdt rtA181T-mutasjonen, forble følsomme for tenofovir med EC₅₀ verdier som var 1,5 ganger høyere enn for virus av vill type.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

I begge disse studiene var tenofoviridisoprosil signifikant bedre enn adefovirdipivoksil med hensyn til det primære endepunktet som var komplett respons (definert som HBV DNA-nivåer på < 400 kopier/ml og Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose). Behandling med 245 mg var også assosiert med signifikant større andeler av pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml, sammenlignet med behandling med adefovirdipivoksil 10 mg. Begge behandlingene ga lignende resultater med hensyn til histologisk respons (definert som Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose) i uke 48 (se tabell 3 nedenfor).

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

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

Parameter	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 125	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 90
Komplett respons (%)^a	71*	49	67*	12
Histologi Histologisk respons (%) ^b	72	69	74	68
Median HBV DNA-reduksjon fra baseline^c (log10 kopier/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalisert ALT ^d	76	77	68*	54
Serologi (%) HbeAg tap/serokonversjon HBsAg tap/serokonversjon	n/a 0/0	n/a 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

* p-verdi *versus* adefovirdipivoksil < 0,05.

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

^b Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose.

^c Median endring fra utgangspunktet HBV DNA gjenspeiler bare forskjellen mellom utgangspunktet HBV DNA og oppdagelsesgrensen (LOD, Limit Of Detection) for analysen.

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

n/a = not applicable (ikke relevant).

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

Responser på behandlingen med tenofoviridisoprosil var sammenlignbart hos nukleosid-erfarne (n = 51) og nukleosid-naive (n = 375) pasienter og hos pasienter med normal ALAT (n = 21) og abnormal ALAT (n = 405) ved utgangspunktet når studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 ble kombinert. Av de 51 nukleosid-erfarne pasientene var 49 tidligere blitt behandlet med lamivudin. 73 % av de nukleosid-erfarne og 69 % av de nukleosid-naive pasientene oppnådde komplett respons på behandlingen; 90 % av de nukleosid-erfarne og 88 % av de nukleosid-naive pasientene oppnådde HBV DNA-suppresjon på < 400 kopier/ml. Alle pasientene med normal ALAT ved utgangspunktet og 88 % av pasientene med abnormal ALAT ved utgangspunktet oppnådde HBV DNA-suppresjon på < 400 kopier/ml.

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

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

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

	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)											
Parameter ^a	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg n = 125					
Uke	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normalisert ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologi (%) HbeAg tap/serokonversjon HBsAg tap/serokonversjon	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	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 Basert på Long Term Evaluation algoritme (LTE-analyse) - Pasienter som avbrøt studien når som helst før uke 384 grunnet et protokolldefinert endepunkt, samt de som fullførte uke 384, er inkludert i nevneren.

^b 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 48 uker med åpen behandling.

^c 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil

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

^e 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 96 uker med åpen behandling.

^f 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^b 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 144 uker med åpen behandling.

^c 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 114 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil

^b 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 192 uker med åpen behandling.

^c 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

^l 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 240 uker med åpen behandling.

^m 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 240 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

ⁿ Tallene er kumulative prosent basert på en Kaplan Meier-analyse som ekskluderer data innhentet etter at emtricitabin er lagt til behandling i pen studie med tenofoviridisoprosil (KM ITT).

^o 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 336 uker med åpen behandling.

^p 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 336 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

n/a = not applicable (ikke relevant).

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

	Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)											
Parameter ^a	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg n = 90					
Uke	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 kopier/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalisert ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologi (%) HbeAg tap/serokonversjon HBsAg tap/serokonversjon	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
	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 Basert på Long Term Evaluation algoritme (LTE-analyse) - Pasienter som avbrøt studien når som helst før uke 384 grunnet et protokolldefinert endepunkt, samt de som fullførte uke 384, er inkludert i nevneren.

^b 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 48 uker med åpen behandling.

^c 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil

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

^e 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av 96 uker med åpen behandling.

^f 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

^g Tallene er kumulative prosenter basert på en Kaplan Meier-analyse som inkluderer data innhentet etter at emtricitabin tilføyelse av emtricitabin til åpen behandling med tenofoviridisoproskil (KM-tenofoviridisoproskil (KM ITT)).

^h 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av 144 uker med åpen behandling.

ⁱ 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 144 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

^j 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av 192 uker med åpen behandling.

^k 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

^l Tallene er kumulative prosenter basert på en Kaplan Meier-analyse som ekskluderer data innhentet etter at emtricitabin er lagt til behandling i den studie med tenofoviridisoproskil (KM ITT).

^m 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av 240 uker med åpen behandling.

ⁿ 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 240 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

^o 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av 336 uker med åpen behandling.

^p 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 336 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

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

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

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

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

^b Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose.

^c 48 uker dobbeltblindet tenofoviridisoproskil etterfulgt av opptil 192 uker åpen behandling.

^d 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av opptil 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoproskil.

Erfaringer hos pasienter med samtidig infeksjon med hiv og tidligere erfaring med lamivudin

I en randomisert, 48-ukers dobbeltblindet, kontrollert studie av tenofoviridisoproskil 245 mg hos voksne pasienter som samtidig var infisert med hiv-1 og kronisk hepatitt B, uten tidligere erfaring med lamivudin (studie ACTG 5127), var gjennomsnittlige HBV DNA-nivåer i serum ved utgangspunktet hos pasienter som var randomisert til tenofovirgrenen, 9,45 log₁₀ kopier/ml (n = 27). Behandling med tenofoviridisoproskil 245 mg var assosiert med en gjennomsnittlig endring av HBV DNA i serum fra utgangspunktet, hos pasienter som det fantes 48 ukers data for, på -5,74 log₁₀ kopier/ml (n = 18). I tillegg hadde 61 % av pasientene normal ALAT i uke 48.

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

Effekten og sikkerheten til tenofoviridisoproskil 245 mg eller tenofoviridisoproskil 245 mg pluss 200 mg emtricitabin har blitt evaluert i en randomisert, dobbeltblindet studie (studien GS-US-174-0106), hos HBeAg-positive og HBeAg-negative voksne pasienter med vedvarende viremi (HBV DNA ≥ 1000 kopier/ml) mens de mottok adefovirdipivoksil 10 mg i mer enn 24 uker. I utgangspunktet hadde 57 % av pasientene som ble randomisert til behandlingsgruppen med tenofoviridisoproskil mot 60 % av pasientene randomisert til behandlingsgruppen med emtricitabin pluss tenofoviridisoproskil tidligere blitt behandlet med lamivudin. Samlet i uke 24 resulterte behandlingen med tenofoviridisoproskil, i 66 % (35/53) pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml) mot 69 % (36/52) av pasientene

behandlet med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil ($p = 0,672$). I tillegg hadde 55 % (29/53) av pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil HBV DNA som ikke kunne oppdages (< 169 kopier/ml [< 29 IE/ml]); grensen for kvantifisering i Roche Cobas TaqMan HBV-analyse mot 60 % (31/52) av pasienter behandlet med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil ($p = 0,504$). Sammenligninger mellom behandlingsgruppene utover uke 24 er vanskelige å tolke ettersom forskerne hadde muligheten til å intensivere åpen behandling med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil. Langtidsstudier for å evaluere fordeler/risikoer ved samtidig behandling med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil i HBV-monoinfiserte pasienter er pågående.

Erfaringer hos pasienter med kompensert leversykdom i uke 48 (studien GS-US-174-0108)

Studie GS-US-174-0108 er en randomisert, dobbelblindet, aktiv kontrollert studie som evaluerer sikkerheten og effekten til tenofoviridisoprosil ($n = 45$), emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil ($n = 45$) og entecavir ($n = 22$) hos pasienter med dekompensert leversykdom. I grenen som fikk behandling med tenofoviridisoprosil, hadde pasientene en gjennomsnittlig CPT-score på 7,2, gjennomsnittlig HBV DNA på 5,8 log₁₀ kopier/ml og gjennomsnittlig ALAT i serum på 61 E/l ved utgangspunktet. 42 % (19/45) av pasientene hadde minst 6 måneder tidligere erfaring med lamivudin, 20 % (9/45) av pasientene hadde tidligere erfaring med adefovirdipivoksil, og 9 av 45 pasienter (20 %) hadde resistensmutasjoner overfor lamivudin og/eller adefovirdipivoksil ved utgangspunktet. De ko-primære sikkerhetsendepunktene var seponering på grunn av en bivirkning og bekreftet økning av serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl eller bekreftet serumfosfat på < 2 mg/dl.

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

Generelt er dataene fra denne studien for begrensede til å kunne trekke noen definitive konklusjoner om sammenligningen av emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil mot tenofoviridisoprosil (se tabell 7 nedenfor).

Tabell 7: Sikkerhet og effektparametre hos dekompenserte pasienter ved uke 48

Parameter	Studie 174-0108		
	Tenofoviridisoprosil 245 mg ($n = 45$)	Emtricitabin 200 mg/ tenofoviridisoprosil 245 mg ($n = 45$)	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) $n = 22$
Sviktende tolerabilitet (permanent seponering av studielegemiddel på grunn av en bivirkning som oppstod under behandling) n (%)^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Bekreftet økning av serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl fra utgangspunktet eller bekreftet serumfosfat på < 2 mg/dl n (%)^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNA n (%) < 400 kopier/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALT n (%) Normal ALT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
≥ 2 poengs senkning av CPT fra utgangspunktet n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)

Parameter	Studie 174-0108		
	Tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) n = 22
Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for CPT-score	-0,8	-0,9	-1,3
Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for MELD-score	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-verdi som sammenligner kombinert gren som inneholder tenofovirmot entecavir-grenen = 0,622.

^b p-verdi som sammenligner kombinert gren som inneholder tenofovirmot entecavir-grenen = 1,000.

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

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

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

Effekten og sikkerheten til 245 mg tenofovirdisoprosil har blitt evaluert i en randomisert, dobbeltblindet studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter (n = 280) med kompensert leversykdom, viremi (HBV DNA $\geq$ 1000 IE/ml) og genotypisk påvist lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rL180M). Bare fem pasienter hadde adefovirassosierte resistensmutasjoner i utgangspunktet. Etthundreogførtien og 139 voksne pasienter ble randomisert til en behandlingsgren med tenofovirdisoprosil og emtricitabin pluss tenofovirdisoprosil, respektivt. Demografiske forhold var i utgangspunktet tilsvarende for de to behandlingsgrenene: I utgangspunktet var 52,5 % av pasientene HBeAg-negative, 47,5 % var HBeAg-positive, gjennomsnittlig HBV DNA nivå var 6,5 log₁₀ kopier/ml, og gjennomsnittlig ALAT var 79 E/l.

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

Klinisk resistens

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

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

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

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

I en pediatrik studie (GS-US-174-0115) fikk 52 pasienter (herunder 6 pasienter med resistensmutasjoner overfor lamivudin i utgangspunktet) i utgangspunktet blindet tenofovirdisoprosil i inntil 72 uker, og deretter byttet 51/52 pasienter til åpen behandling med tenofovirdisoprosil (tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil-gruppe). Genotypiske evalueringer utført hos alle pasienter i denne gruppen med HBV DNA > 400 kopier/ml i uke 48 (n = 6), uke 72 (n = 5), uke 96 (n = 4), uke 144 (n = 2), og uke 192 (n = 3). 52 pasienter (herunder 2 pasienter med resistensmutasjoner overfor lamivudin i utgangspunktet), fikk blindet placebobehandling i 73 uker, og 42/54 fulgte etter med behandling med tenofovirdisoprosil (tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil-gruppe). Genotypiske evalueringer utført hos alle pasienter i denne gruppen med HBV DNA > 400 kopier/ml i uke 96 (n = 17), uke 144 (n = 7), og uke 192 (n = 8). Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofovirdisoprosil i disse isolatene.

I en pediatrik studie (GS-US-174-0144) var genotypiske data fra parede HBV-isolater fra pasienter som fikk blindet tenofovirdisoprosil, fra utgangspunktet og under behandling tilgjengelige for 9 av 10 pasienter i uke 48 med plasma HBV DNA > 400 kopier/ml. Genotypedata fra parede HBV-isolater fra utgangspunktet og under behandling fra pasienter som byttet til åpen behandling med tenofovirdisoprosil fra blindet tenofovirdisoprosil (tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil-gruppe) eller fra placebo (placebo-tenofovirdisoprosil-gruppe) etter minst 48 uker blindet behandling var tilgjengelige for 12 av 16 pasienter i uke 96, 4 av 6 pasienter i uke 144 og 4 av 4 pasienter i uke 192 med HBV DNA > 400 kopier/ml. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofovirdisoprosil i disse isolatene i uke 48, 96, 144 eller 192.

Pediatrik populasjon

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

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

(definert som > 4 % tap). Blant 28 pasienter som fikk behandling med tenofovirdisoproksil i 96 uker, avtok BMD Z-scorene med -0,341 for ryggraden i korsryggen og -0,458 for hele kroppen.

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

Reduksjon av BMD er rapportert hos pediatriske pasienter. Hos pasienter som fikk behandling med tenofovirdisoproksil, eller stavudin eller zidovudin, var gjennomsnittlig BMD Z-score for ryggraden i korsryggen -1,034 og -0,498, og gjennomsnittlig BMD Z-score for hele kroppen var henholdsvis -0,471 og -0,386 i utgangspunktet. Gjennomsnittlige endringer ved uke 48 (slutten av randomisert fase) var 0,032 og 0,087 BMD Z-score for ryggraden i korsryggen, og -0,184 og -0,027 BMD Z-score for hele kroppen for gruppene som fikk henholdsvis tenofovirdisoproksil og stavudin eller zidovudin. Gjennomsnittlig forekomst av benøkning i ryggraden i korsryggen ved 48 uker var lik i gruppene som fikk tenofovirdisoproksil og stavudin eller zidovudin. Total økning for hele kroppen var mindre i gruppen som fikk tenofovirdisoproksil sammenlignet med gruppen som fikk stavudin eller zidovudin. En forsøksperson som ble behandlet med tenofovirdisoproksil og ingen forsøkspersoner som ble behandlet med stavudin eller zidovudin opplevde signifikant (> 4 %) BMD-tap i ryggraden i korsryggen ved 48 uker. Blant 64 forsøkspersoner som fikk behandling med tenofovirdisoproksil i 96 uker, avtok BMD Z-scorene med -0,012 for ryggraden i korsryggen og -0,338 for hele kroppen. BMD Z-score ble ikke justert i henhold til høyde og vekt.

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

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

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

Data vedrørende benmineraltetthet (BMD) fra studie GS-US-1714-0115 er oppsummert i tabell 8:

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

	Baseline		Uke 72		Uke 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Korsryggs gj.sn. (SD) BMD Z-score ^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)
Korsryggs gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Helkroppss gj.sn. (SD) BMD Z-score ^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)
Helkroppss gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Korsryggs BMD, minst 6 % reduksjon ^b	NA	NA	1,9 % (1 pasient)	0 %	3,8 % (2 pasienter)	3,7 % (2 pasienter)
Helkroppss BMD, minst 6 % reduksjon ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 pasient)
Gjennomsnittlig %-vis økning i korsryggs BMD ^b	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Gjennomsnittlig %-vis økning i helkroppss BMD	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = Ikke relevant

^a BMD Z-score ikke justert for høyde og vekt

^b Primært sikkerhetsendepunkt til og med uke 72

I studie GS-US-174-0144, ble 89 HBeAg-negative og - positive pasienter fra 2 til < 12 år med kronisk hepatitt B behandlet med tenofoviridisoprosil 6,5 mg/kg opptil en maksimum dose på 245 mg (n = 60) eller placebo (n = 29) én gang daglig i 48 uker. Pasientene må ha vært naive overfor tenofoviridisoprosil med HBV DNA > 10⁵ kopier/ml (~ 4,2 log₁₀ IE/ml) og ALAT > 1,5 × øvre grense av normal (ULN) ved screening. Ved uke 48 hadde totalt 77 % (46/60) av pasientene i behandlingsgruppen med tenofoviridisoprosil og 7 % (2/29) av pasientene i placebogruppen HBV

DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml). Sekstiseks prosent (38/58) av pasientene i gruppen med tenofoviridisoprosil hadde normalisert ALAT ved uke 48 sammenlignet med 15 % (4/27) i placebogruppe. Femogtyve prosent (14/56) av pasientene i behandlingsgruppen med tenofoviridisoprosil og 24 % (7/29) av pasientene i placebogruppen oppnådde HBeAg serokonversjon i uke 48.

Respons på behandling med tenofoviridisoprosil var sammenlignbart i behandlingsnaive pasienter og behandlede subjekter hvor 76 % (38/50) av behandlingsnaive og 80 % (8/10) av behandlede pasienter oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48. Respons på behandling med tenofoviridisoprosil var sammenlignbar hos HBeAg-negative pasienter sammenlignet med de som var HBeAg-negative ved baseline med 77 % (43/56) HBeAg-positive og 75,0 % (3/4) HBeAg-negative pasienter som oppnådde achieving HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48. Distribusjonen av HBV-genotyper ved baseline var sammenlignbar mellom tenofoviridisoprosil- og placebo-gruppene. De fleste av pasientene var enten genotype C (43,8 %) eller D (41,6 %) med en lavere og lignende frekvens til genotype A og B (6,7 % hver). Kun 1 pasient randomisert til tenofoviridisoprosilgruppen var genotype E ved baseline. Generelt var behandlingsresponsen på tenofoviridisoprosil lignende for genotype A, B, C og E [75–100 % av pasientene oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48] med en lavere responsrate hos pasienter med genotype D-infeksjon (55 %).

Etter minst 48 uker med blindet randomisert behandling kunne hver pasient bytte til åpen tenofoviridisoprosilbehandling frem til uke 192. Etter uke 48 ble virologisk suppressjon opprettholdt for de som fikk dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av åpen behandling med tenofoviridisoprosil (tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppe): 83,3 % (50/60) av pasientene i tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 192. Blant pasientene som fikk placebo i den dobbeltblindede perioden, økte andelen pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml kraftig etter å ha mottatt åpen behandling med tenofoviridisoprosil (placebo-tenofoviridisoprosil-gruppe): 62,1 % (18/29) av pasientene i placebo-tenofoviridisoprosil-gruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml i uke 192. Andelen pasienter med ALAT-normalisering ved uke 192 i tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppen og placebo-tenofoviridisoprosil-gruppen var henholdsvis 79,3 % og 59,3 % (basert på sentrallaboratoriekriterier). Lignende prosentandeler av pasienter i tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppen og placebo-tenofoviridisoprosil-gruppen (henholdsvis 33,9 % og 34,5 %) hadde opplevd HBeAg-serokonversjon til uke 192. Ingen pasienter i noen av behandlingsgruppene hadde opplevd HBsAg-serokonversjon i uke 192. Behandlingsresponsrater på tenofoviridisoprosil i uke 192 ble opprettholdt for alle genotyper A, B og C (80–100 %) i tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppen. I uke 192 ble fortsatt en lavere responsrate observert hos personer med genotype D-infeksjon (77 %), men med en forbedring sammenlignet med resultater i 48 uker (55 %).

Data vedrørende benmineraltetthet (BMD) fra studie GS-US-1714-0144 er oppsummert i tabell 9:

Tabell 9: Vurdering av benmineraltetthet ved baseline, uke 48 og uke 192

	Baseline		Uke 48		Uke 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Korsryggs gj.sn. (SD) BMD Z-score	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Korsryggs gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Helkroppss gj.sn. (SD) BMD Z-score	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Helkroppss gj.sn. (SD) endring fra	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)

baseline BMD Z-score						
Kumulativ forekomst > 4 % reduksjon fra baseline i korsryggs BMD ^a	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativ forekomst > 4 % reduksjon fra baseline i helkroppss BMD ^a	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Gjennomsnittlig %-vis økning i korsryggs BMD	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Gjennomsnittlig %-vis økning i helkroppss BMD	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = Ikke relevant

^a Ingen ytterligere pasienter hadde > 4 % BMD-reduksjoner etter uke 48

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

Absorpsjon

Etter oral administrering av tenofovirdisoprosil til hiv-infiserte pasienter absorberes tenofovirdisoprosil raskt og omdannes til tenofovir. Administrering av flere doser tenofovirdisoprosil under et måltid til hiv-infiserte pasienter resulterte i gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) tenofovir C_{max} , AUC, og C_{min} verdier på hhv. 326 (36,6 %) ng/ml, 3324 (41,2 %) ng·time/ml og 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maksimum tenofovirkonsentrasjoner ble observert i serum i løpet av en time etter dosering hos fastende pasienter og i løpet av to timer hvis tatt sammen med mat. Den orale biotilgjengeligheten av tenofovir fra tenofovirdisoprosil hos fastende pasienter var omtrent 25 %. Administrering av tenofovirdisoprosil sammen med et måltid med høyt fettinnhold økte den orale biotilgjengeligheten, med en økning i tenofovirs AUC på omtrent 40 % og C_{max} på omtrent 14 %. Etter første dose med tenofovirdisoprosil hos pasienter som hadde spist, varierte median- C_{max} i serum fra 213 til 375 ng/ml. Administrering av tenofovirdisoprosil sammen med et lett måltid hadde imidlertid ingen signifikant effekt på farmakokinetikken av tenofovir.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

In vitro studier har vist at verken tenofovirdisoprosil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene. Det er dessuten vist at ved konsentrasjoner som var betydelig høyere (rundt 300 ganger) enn de som ble observert *in vivo*, hemmet ikke tenofovir *in vitro* legemiddelmetabolisme mediert av noen av de viktigste humane CYP450-isoformene involvert i

legemiddelbiotransformasjon (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofovirdisoprosil ved en konsentrasjon på 100 $\mu\text{mol/l}$ hadde ingen effekt på noen av CYP450-isoformene, unntatt CYP1A1/2, der en liten (6 %), men statistisk signifikant reduksjon i metabolismen av CYP1A1/2-substrat ble observert. På bakgrunn av disse dataene er det usannsynlig at klinisk signifikante interaksjoner med tenofovirdisoprosil og legemidler metabolisert av CYP450 vil forekomme.

Eliminasjon

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

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Kjønn

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

Etnisk tilhørighet

Farmakokinetikkstudier er ikke utført i ulike etniske grupper.

Pediatrik populasjon

Hiv-1: Tenofovirs steady-state farmakokinetikk ble evaluert hos 8 hiv-1-infiserte pasienter i ungdomsalderen (i en alder fra 12 til < 18 år) med en kroppsvekt på ≥ 35 kg og hos 23 hiv-1-infiserte barn i alderen 2 til < 12 år (se tabell 10 nedenfor). Oppnådd tenofovireksponering hos disse pediatrike pasientene som fikk daglige orale doser med tenofovirdisoprosil 245 mg eller 6,5 mg/kg kroppsvekt tenofovirdisoprosil opp til en maksimal dose på 245 mg var tilsvarende eksponeringer som ble oppnådd hos voksne som fikk én dose tenofovirdisoprosil 245 mg én gang daglig.

Tabell 10: Gjennomsnittlige ($\pm$ SD) farmakokinetiske parametre til tenofovir etter aldersgrupper for pediatrike pasienter

Dose og formulering	245 mg filmdrasjert tablett 12 til < 18 år (n = 8)	6,5 mg/kg granulat 2 til < 12 år (n = 23)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$)	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

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

Tenofovireksponering hos HBV-infiserte pediatrike pasienter 2 til < 12 år som fikk en daglig oral dose tenofovirdisoprosil 6,5 mg/kg av kroppsvekten (tablett eller granulat) opptil en maksimumsdose på 245 mg, lignet eksponering oppnådd hos hiv-1-infiserte pediatrike pasienter 2 til < 12 år som fikk en daglig dose tenofovirdisoprosil 6,5 mg/kg opptil en maksimumsdose med tenofovirdisoprosil 245 mg.

Farmakokinetikkstudier er ikke utført hos barn under 2 år.

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Intracellulær farmakokinetikk

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

Evaluerings av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat (E572)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Stivelse, pregelatinisert

Filmdrasjering

Glyseroltriacetat (E1518)

Hypromellose (E464)

Laktosemonohydrat

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av høytetthets-polyetylen (HDPE) med barnesikret lukkeanordning av polypropylen. Boksen inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og et silikagel tørremiddel.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og kartong som inneholder 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/200/006

EU/1/01/200/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. februar 2002

Dato for siste fornyelse: 14. desember 2011

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viread 204 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 204 mg tenofovirdisoproksil (som fumarat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 130 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvite, kapselformede, filmdrasjerte tabletter, med målene 15,4 mm x 7,3 mm, på den ene siden stemplet med "GSI" og på den andre siden med "250".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hiv-1-infeksjon

Viread 204 mg filmdrasjerte tabletter er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av hiv-1-infiserte pediatriske pasienter, med NRTI-resistens eller toksisitet som hindrer bruk av førstelinjemidler, i alderen 6 til < 12 år som veier fra 28 kg til under 35 kg.

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

Hepatitt B-infeksjon

Viread 204 mg filmdrasjerte tabletter er indisert for behandling av kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter fra 6 til < 12 år som veier fra 28 kg til under 35 kg, med:

- kompensert leversykdom og påvist immunaktiv sykdom, dvs. aktiv virusreplisering og vedvarende forhøyede ALAT-nivåer i serum eller histologisk påvist moderat til alvorlig inflammasjon og/eller fibrose. Med hensyn til beslutningen om å behandle pediatriske pasienter, se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Hiv-1 og kronisk hepatitt B

Anbefalt dose for behandling av hiv-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter i alderen 6 til < 12 år som veier mellom 28 og < 35 kg og som er i stand til å svelge filmdrasjerte tabletter, er én 204 mg-tablett én gang daglig oralt, sammen med mat.

Se preparatomtalen for Viread 123 mg og 163 mg filmdrasjerte tabletter for behandling av hiv-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter i alderen 6 til < 12 år som henholdsvis veier mellom 17 og < 22 kg og 22 og < 28 kg.

Viread fås også som 33 mg/g granulater til hiv-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter i alderen 2 til < 12 år som veier mindre enn 17 kg eller som ikke er i stand til å svelge filmdrasjerte tabletter. Se preparatomtalen for Viread 33 mg/g granulater.

Beslutningen om å behandle pediatriske pasienter bør basere seg på en nøye vurdering av individuelle pasientbehov og med referanse til nåværende retningslinjer for behandling av pediatriske pasienter, inkludert verdien av histologisk informasjon ved baseline. Fordelene ved langvarig virologisk suppresjon ved vedvarende behandling må veies opp mot risikoene ved forlenget behandling, inkludert utvikling av resistent hepatitt B-virus og usikkerhetene i forbindelse med langsiktig påvirkning på ben og renal toksisitet (se pkt. 4.4).

Serum-ALAT skal være vedvarende forhøyet i minst 6 måneder før behandling av pediatriske pasienter med dekompensert leversykdom som skyldes HBeAg-positiv kronisk hepatitt B; og i minst 12 måneder hos pasienter med HBeAg-negativ sykdom.

Behandlingsvarighet hos pediatriske pasienter med kronisk hepatitt B

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

- Hos HBeAg-positive pasienter uten cirrhose bør behandlingen administreres i minst 12 måneder etter at HBe-serokonversjon (HBeAg-tap og HBV-DNA-tap med anti HBe-konstatert i to påfølgende serumprøver med minst 3–6 måneders mellomrom) er bekreftet, eller frem til HBs-serokonversjon eller tap av effekt (se pkt. 4.4). Serum-ALAT- og HBV-DNA-nivåene bør følges opp regelmessig etter seponering av behandlingen, slik at forsinket virologisk tilbakefall kan oppdages.
- Hos HBeAg-negative pasienter uten cirrhose skal behandling administreres minst frem til HBs-serokonversjon eller tap av effekt. Seponering av behandlingen kan også vurderes etter at stabil virologisk suppresjon er oppnådd (dvs. i minst 3 år) forutsatt at serum-ALAT og HBV-DNA-nivåene følges opp regelmessig etter seponering av behandlingen, slik at forsinket virologisk tilbakefall kan oppdages. Ved forlenget behandling i mer enn 2 år anbefales regelmessig revurdering for å kontrollere at en fortsettelse av den valgte behandlingen fortsatt er egnet for pasienten.

Glemt dose

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

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Dersom behandling med Viread 204 mg filmdrasjerte tabletter seponeres hos pasienter med samtidig infeksjon med hiv og hepatitt B-virus (HBV), må disse pasientene overvåkes nøye vedrørende tegn på forverring av hepatitt (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av tenofovirdisoproksil hos hiv-1-infiserte barn eller barn med kronisk hepatitt B under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Viread 204 mg filmdrasjerte tabletter skal tas oralt én gang per dag, samtidig med mat.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

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

Hepatitt B

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

Samtidig administrering av andre legemidler

- Viread bør ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil eller tenofoviralfenamid.
- Viread bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.
- Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Trippelterapi med nukleosider/nukleotider

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

Nyre- og benefekter i den voksne populasjonen

Nyreeffekter

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Benefekter

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

Redusert benmineraltetthet (BMD) er observert med tenofovirdisoproksil i randomiserte kontrollerte kliniske studier som varte i opptil 144 uker hos hiv- eller HBV-infiserte pasienter (se pkt. 4.8 og 5.1). Disse reduksjonene i BMD ble generelt bedre etter seponering av behandlingen.

I andre studier (prospektive studier og tverrsnittstudier) ble de mest uttalte reduksjonene i BMD sett hos pasienter som ble behandlet med tenofovirdisoprosil som del av et regime som inneholdt en forsterket proteasehemmer.

I lys av benmisdannelsene forbundet med tenofovirdisoprosil og begrensningene i langsiktige data vedrørende hvilken påvirkning tenofovirdisoprosil har på benhelsen og risiko for frakturer, bør alternative behandlingsregimer vurderes for pasienter med osteoporose eller med en historikk med benfrakturer.

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

Nyre- og benefekter i den pediatriske populasjonen

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

Nyreeffekter

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

Nyreovervåking

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

Nyrebehandling

Hvis serumfosfatnivået er bekreftet å være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos en pediatrisk pasient som får tenofovirdisoprosil, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis nyremisdannelser mistenkes eller oppdages, bør en undersøkelse hos nefrolog gjennomføres for vurdering av avbrudd i behandlingen med tenofovirdisoprosil. Avbryting av behandling med bør også vurderes i tilfeller med tenofovirdisoprosil progressiv nedsettelse av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

Samtidig administrasjon og risiko for renal toksisitet

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

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Beneffekter

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

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

Leversykdommer

Tenofovir og tenofovirdisoproksil metaboliseres ikke av leverenzymer. En farmakokinetisk studie er utført hos ikke-hiv-infiserte voksne pasienter med varierende grad av nedsatt leverfunksjon. Ingen signifikant farmakokinetisk forandring er observert hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Forverring av hepatitt

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

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

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

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

Samtidig infeksjon med hiv-1 og hepatitt B: På grunn av risikoen for utvikling av hiv-resistens, skal tenofovirdisoproksil bare brukes som del av en egnet antiretroviralt kombinasjonsregime hos pasienter som samtidig er infisert med hiv/HBV. Pasienter som tidligere har hatt leverdysfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt frekvens av leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi

(CART) og bør overvåkes i samsvar med standard praksis. Hvis det viser seg at leversykdommen forverrer seg hos slike pasienter, må man vurdere å avbryte eller avslutte behandlingen. Men man må være klar over at en økning i ALAT kan være del av HBV-clearance under en behandling med tenofovir, se *Forverring av hepatitt* ovenfor.

Bruk med visse antivirale midler mot hepatitt C

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

Vekt og metabolske parametre

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

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter

med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og -smerter, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Hjelpestoffer

Viread 204 mg filmdrasjerte tabletter inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

Samtidig bruk er ikke anbefalt

Viread bør ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofovirdisoprosil eller tenofoviralafenamid.

Viread bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.

Didanosin

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

Legemidler som elimineres via nyrene

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

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

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

Andre interaksjoner

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

Tabell 1: Interaksjoner mellom tenofovirdisoprosil og andre legemidler

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

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Antivirale midler mot hepatitt C-virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproksil (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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten med tenofovirdisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4)

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproksil (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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten med tenofovirdisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: 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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %	Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz er forventet å redusere plasmakonsentrasjonene av velpatasvir. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir med regimer som inneholder efavirenz anbefales ikke.

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/ tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.

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

² Den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir.

³ Denne studien ble gjennomført med ytterligere 100 mg voksilaprevir for å oppnå voksilaprevirkonsentrasjonene som forventes hos HCV-infiserte pasienter.

Studier utført med andre legemidler

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

Amming

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

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

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede mødre ikke ammer.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

Bivirkningstabell

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

Hiv-1 kliniske studier: Vurderingen av bivirkninger fra hiv-1 kliniske studiedata er basert på erfaringer fra to studier der 653 tidligere behandlede voksne pasienter fikk behandling med tenofovirdisoprosil (n = 443) eller placebo (n = 210) i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler i 24 uker og også en dobbelblindet sammenlignende kontrollert studie der 600 behandlingsnaive voksne pasienter fikk behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 299) eller stavudin (n = 301) i kombinasjon med lamivudin og efavirenz i 144 uker.

Hepatitt B kliniske studier: Vurderingen av bivirkninger fra HBV kliniske studiedata er hovedsaklig basert på erfaringer fra to dobbelblindede sammenlignende kontrollerte studier der 641 voksne pasienter med kronisk hepatitt B og kompensert leversykdom fikk behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg daglig (n = 426 eller adefovirdipivoksil 10 mg daglig (n = 215) i 48 uker. Bivirkningene sett med fortsatt behandling i 384 uker var samsvarende med sikkerhetsprofilen til tenofovirdisoprosil Etter en innledende nedgang på om lag -4,9 ml/min (ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen) eller -3,9 ml/min/1,73 m² (ved bruk av MDRD [modification of diet in renal disease]-

formelen) etter de 4 første ukene av behandlingen, var den årlige nedgangen i nyrefunksjon fra baseline, rapportert hos pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil, på -1,41 ml/min per år (ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen) og -0,74 ml/min/1,73 m² per år (ved bruk av MDRD-formelen).

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

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

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

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

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

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

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

Frekvens	Tenofoviridisoprosil
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	hypofosfatemi ¹
Mindre vanlige:	hypokalemi ¹
Sjeldne:	laktatacidose
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	svimmelhet
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	diaré, oppkast, kvalme
Vanlige:	flatulens
Mindre vanlige:	pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	
Vanlige:	forhøyede transaminaser
Sjeldne:	leversteatose, hepatitt

Frekvens	Tenofovirdisoprosil
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Svært vanlige:	utslett
Sjeldne:	angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Vanlige:	redusert benmineralitet ³
Mindre vanlige:	rabdomyolyse ¹ , muskelsvakhet ¹
Sjeldne:	osteomalasi (manifestert som bensmerter og som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd) ^{1, 2} , myopati ¹
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	
Mindre vanlige:	økt kreatinin, proksimal renal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom)
Sjeldne:	akutt nyresvikt, nyresvikt, akutt tubulær nekrose, nefritt (inkludert akutt interstitiell nefritt) ² , nefrogen diabetes insipidus
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Svært vanlige:	asteni

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

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

³ Frekvensen av denne bivirkningen ble estimert basert på sikkerhetsdata fra ulike kliniske studier med TDF hos HBV-infiserte pasienter. Se også pkt. 4.4 og 5.1.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hiv-1 og hepatitt B:

Nedsatt nyrefunksjon

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

Laktatacidose

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

Hiv-1:

Metabolske parametre

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Osteonekrose

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

Hepatitt B:

Forverring av hepatitt under behandling

I studier med nukleosid-naive pasienter oppstod det under behandling økninger i ALAT på > 10 ganger ULN (øvre grense for normalverdier) og > 2 ganger utgangspunktet hos 2,6 % av pasientene som ble behandlet med tenofovirdisoprosil. Økningen av ALAT under behandling oppstod etter en median tid på 8 uker, den ga seg når behandlingen fortsatte, og i et flertall av tilfellene var den assosiert med en reduksjon av virusmengde på ≥ 2 log₁₀ kopier/ml som kom forut for eller samtidig med økningen av ALAT. Periodisk overvåking av leverfunksjonen anbefales under behandlingen (se pkt. 4.4).

Forverring av hepatitt etter seponert behandling

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

Pediatrik populasjon

Hiv-1:

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

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

I studien GS-US-104-0352 seponerte åtte av 89 pediatriske pasienter (9,0 %) som ble eksponert for tenofovirdisoprosil (median eksponering for tenofovirdisoprosil 331 uker) studielegemidlet på grunn av nyrebivirkninger. Fem forsøkspersoner (5,6 %) hadde laboratoriefunn som var klinisk forenlige med proksimal renal tubulopati, hvorav fire seponerte behandling med tenofovirdisoprosil. Syv pasienter hadde estimerte verdier for glomerulær filtrasjonsrate (GFR) på mellom 70 og 90 ml/min/1,73 m². Av disse opplevde tre pasienter en klinisk relevant nedgang i estimert GFR, som ble forbedret etter seponering av tenofovirdisoprosil.

Kronisk hepatitt B

Vurderingen av bivirkninger er basert på en randomisert studie (studie GS-US-174-0115) hos 106 pasienter i ungdomsalderen (i alderen 12 til < 18 år) med kronisk hepatitt B som fikk behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uker og en randomisert studie (Study GS-US-174-0144) hos 89 pasienter med kronisk hepatitt B (2 til < 12 år) som fikk behandling med tenofovirdisoprosil (n = 60) eller placebo (n = 29) i 48 uker. Bivirkningene som ble observert hos pediatriske pasienter som fikk behandling med tenofovirdisoprosil, var samsvarende med de som ble observert i kliniske studier av tenofovirdisoprosil hos voksne (se pkt. 4.8 *Bivirkningstabell* og 5.1).

Reduksjoner i BMD er observert hos HBV-infiserte pediatriske pasienter fra 2 til < 18 år. BMD Z-scorene hos pasienter som fikk tenofovirdisoprosil var lavere enn de som ble observert hos pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Bruk av tenofovirdisoprosil er ikke anbefalt hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Forverring av hepatitt etter seponering av behandling

Hos pasienter samtidig infisert med hiv og HBV har det forekommet en forverring av hepatitt, klinisk og laboratoriemessig, etter seponering av behandling med tenofovirdisoproksil (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

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

Data vedrørende hiv

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

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

Kliniske studier av pasienter med behandlingserfaring har vurdert anti-hiv-aktiviteten til tenofovirdisoproksil 245 mg opp mot stammer av hiv-1 med resistens mot nukleoside hemmere. Resultatene indikerer at pasienter med hiv som uttrykker 3 eller flere tymidin-analog-assosierte

mutasjoner (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) som omfattet enten M41L- eller L210W-mutasjoner i revers transkriptase, viste redusert respons for behandling med tenofovirdisoproksil 245 mg.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

I studien GS-99-907 ble 550 tidligere behandlede, voksne pasienter behandlet med placebo eller tenofovirdisoproksil 245 mg i 24 uker. Gjennomsnittlig utgangspunkt for CD4-tall var 427 celler/mm³, gjennomsnittlig utgangspunkt for plasma hiv-1 RNA var 3,4 log₁₀ kopier/ml (78 % av pasientene hadde en virusmengde på < 5000 kopier/ml) og gjennomsnittlig varighet av tidligere hiv-behandling var 5,4 år. Genotypisk utgangspunkts-analyse av hiv-isolater fra 253 pasienter viste at 94 % av pasientene hadde hiv-1 resistensmutasjoner assosiert med nukleosid revers transkriptasehemmere, 58 % hadde mutasjoner assosiert med proteasehemmere og 48 % hadde mutasjoner assosiert med ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere.

Ved uke 24 var de tidsjusterte gjennomsnittlige endringene fra utgangspunktet i log₁₀ plasma hiv-1 RNA-nivåene (DAVG₂₄) -0,03 log₁₀ kopier/ml og -0,61 log₁₀ kopier/ml for placebo- og tenofovirdisoproksil 245 mg mottakerne (p < 0,0001). En statistisk signifikant forskjell til fordel for tenofovirdisoproksil 245 mg ble sett i den tidsjusterte gjennomsnittlige endringen fra utgangspunktet ved uke 24 (DAVG₂₄) for CD4-tallet (+13 celler/mm³ for tenofovirdisoproksil 245 mg mot -11 celler/mm³ for placebo, p-verdi = 0,0008). Den antivirale responsen til tenofovirdisoproksil holdt i 48 uker (DAVG₄₈ var -0,57 log₁₀ kopier/ml og andelen av pasientene med hiv-1 RNA under 400 eller 50 kopier/ml var henholdsvis 41 % og 18 %). Åtte (2 %) pasienter behandlet med tenofovirdisoproksil 245 mg utviklet K65R-mutasjonen i løpet av de første 48 ukene.

Den dobbeltblindete, aktivt kontrollerte fasen av GS-99-903-studien over 144 uker vurderte effekten og sikkerheten til tenofovirdisoproksil 245 mg mot stavudin brukt sammen med lamivudin og efavirenz hos hiv-1-infiserte, voksne pasienter som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling. Gjennomsnittlig utgangspunkt for CD4-celleantall var 279 celler/mm³, gjennomsnittlig utgangspunkt for plasma hiv-1 RNA var 4,91 log₁₀ kopier/ml, 19 % av pasientene hadde symptomatisk hiv-1-infeksjon og 18 % hadde AIDS. Pasientene ble stratifisert etter utgangspunkt for hiv-1 RNA- og CD4-tall. Førtitre prosent av pasientene hadde i utgangspunktet en virusmengde på > 100 000 kopier/ml og 39 % hadde CD4-celleantall < 200 celler/ml.

Ved intent-to-treat analyse (manglende data og forandringer i antiretroviral terapi betraktes som svikt) var andelen pasienter med hiv-1 RNA under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml i uke 48 av behandlingen henholdsvis 80 % og 76 % i tenofovirdisoproksil 245 mg-grenen, sammenlignet med 84 % og 80 % i stavudin-grenen. I uke 144 var andelen av pasienter med hiv-1 RNA under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml henholdsvis 71 % og 68 % i tenofovirdisoproksil 245 mg-grenen, sammenlignet med 64 % og 63 % i stavudin-grenen.

Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for hiv-1 RNA- og CD4-tall i uke 48 av behandlingen var tilsvarende i begge behandlingsgrupper (-3,09 og -3,09 log₁₀ kopier/ml; +169 og 167 celler/mm³ i henholdsvis tenofovirdisoproksil 245 mg- og stavudin-gruppene). I uke 144 av behandlingen var den gjennomsnittlige endringen fra utgangspunktet tilsvarende i begge behandlingsgrupper (-3,07 og -3,03 log₁₀ kopier/ml; +263 og +283 celler/mm³ i henholdsvis tenofovirdisoproksil 245 mg- og stavudin-gruppene). En konsistent behandlingsrespons på tenofovirdisoproksil 245 mg ble sett uavhengig av utgangspunktet for hiv-1 RNA- og CD4-tall.

K65R-mutasjonen oppstod i en noe høyere prosentandel av pasientene i tenofovirdisoproksilgruppen enn den aktive kontrollgruppen (2,7 % mot 0,7 %). Efavirenz- eller lamivudinresistens kom enten forut for eller samtidig med utviklingen av K65R i alle tilfellene. Åtte pasienter hadde hiv som uttrykte K65R i tenofovirdisoproksil 245 mg-grenen, 7 av disse oppstod i løpet av de første 48 ukene av behandlingen og den siste i uke 96. Det ble ikke observert noen videre K65R-utvikling fram til

uke 144. En pasient i tenofoviridisoprosil-grenen utviklet K70E-substitusjon i viruset. Verken på grunnlag av genotypiske eller fenotypiske analyser var det tegn på andre resistensveier for tenofovir.

Data vedrørende HBV

HBV antiviral aktivitet in vitro: *In vitro* antiviral aktivitet av tenofovir mot HBV ble evaluert i HepG2 2.2.15 cellelinje. EC₅₀ verdiene for tenofovir lå innenfor et område på 0,14 til 1,5 µmol/l, med CC₅₀ (50 % cytotoxisk konsentrasjon) verdier på > 100 µmol/l

Resistens: Det er ikke identifisert HBV-mutasjoner assosiert med resistens overfor tenofoviridisoprosil (se Klinisk effekt og sikkerhet). I cellebaserte analyser viste HBV-stammer som uttrykker rtV173L-, rtL180M- og rtM204I/V-mutasjoner assosiert med resistens overfor lamivudin og telbivudin, en følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 0,7 til 3,4 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. HBV-stammer som uttrykker rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V og rtM250V-mutasjoner assosiert med resistens overfor entecavir, viste følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 0,6 til 6,9 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. HBV-stammer som uttrykker A181V- og rtN236T-mutasjoner assosiert med resistens overfor entecavir, viste følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 2,9 til 10 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. Virus som inneholdt rtA181T-mutasjonen, forble følsomme for tenofovir med EC₅₀ verdier som var 1,5 ganger høyere enn for virus av vill type.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

I begge disse studiene var tenofoviridisoprosil signifikant bedre enn adefovirdipivoksil med hensyn til det primære endepunktet som var komplett respons (definert som HBV DNA-nivåer på < 400 kopier/ml og Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose). Behandling med 245 mg var også assosiert med signifikant større andeler av pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml, sammenlignet med behandling med adefovirdipivoksil 10 mg. Begge behandlingene ga lignende resultater med hensyn til histologisk respons (definert som Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose) i uke 48 (se tabell 3 nedenfor).

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

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

Parameter	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 125	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 90
Komplett respons (%)^a	71*	49	67*	12
Histologi Histologisk respons (%) ^b	72	69	74	68
Median HBV DNA-reduksjon fra baseline^c (log10 kopier/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalisert ALT ^d	76	77	68*	54
Serologi (%) HbeAg tap/serokonversjon HBsAg tap/serokonversjon	n/a 0/0	n/a 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

* p-verdi *versus* adefovirdipivoksil < 0,05.

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

^b Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose.

^c Median endring fra utgangspunktet HBV DNA gjenspeiler bare forskjellen mellom utgangspunktet HBV DNA og oppdagelsesgrensen (LOD, Limit Of Detection) for analysen.

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

n/a = not applicable (ikke relevant).

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

Responser på behandlingen med tenofoviridisoprosil var sammenlignbart hos nukleosid-erfarne (n = 51) og nukleosid-naive (n = 375) pasienter og hos pasienter med normal ALAT (n = 21) og abnormal ALAT (n = 405) ved utgangspunktet når studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 ble kombinert. Av de 51 nukleosid-erfarne pasientene var 49 tidligere blitt behandlet med lamivudin. 73 % av de nukleosid-erfarne og 69 % av de nukleosid-naive pasientene oppnådde komplett respons på behandlingen; 90 % av de nukleosid-erfarne og 88 % av de nukleosid-naive pasientene oppnådde HBV DNA-suppresjon på < 400 kopier/ml. Alle pasientene med normal ALAT ved utgangspunktet og 88 % av pasientene med abnormal ALAT ved utgangspunktet oppnådde HBV DNA-suppresjon på < 400 kopier/ml.

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

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

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

Parameter ^a	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)											
	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg n = 125					
Uke	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normalisert ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologi (%) HbeAg tap/serokonversjon HBsAg tap/serokonversjon	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	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 Basert på Long Term Evaluation algoritme (LTE-analyse) - Pasienter som avbrøt studien når som helst før uke 384 grunnet et protokolldefinert endepunkt, samt de som fullførte uke 384, er inkludert i nevneren.

^b 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 48 uker med åpen behandling.

^c 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil

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

^e 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 96 uker med åpen behandling.

^f 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^g 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 144 uker med åpen behandling.

^h 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 114 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil

ⁱ 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 192 uker med åpen behandling.

^j 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

^l 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 240 uker med åpen behandling.

^m 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 240 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

ⁿ Tallene er kumulative prosenter basert på en Kaplan Meier-analyse, eksklusive data innhentet etter tilføyelse av emtricitabin til åpen behandling med tenofoviridisoprosil (KM-tenofoviridisoprosil).

^o 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 336 uker med åpen behandling.

^p 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 336 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

n/a = not applicable (ikke relevant).

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

Parameter ^a	Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)											
	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg n = 90					
Uke	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 kopier/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalisert ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologi (%) HbeAg tap/serokonversjon HBsAg tap/serokonversjon	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
	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 Basert på Long Term Evaluation algoritme (LTE-analyse) - Pasienter som avbrøt studien når som helst før uke 384 grunnet et protokolldefinert endepunkt, samt de som fullførte uke 384, er inkludert i nevneren.

^b 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 48 uker med åpen behandling.

^c 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil

- ^d Pasientgruppen som ble brukt til analysen av normalisering av ALAT, inneholdt bare pasienter med ALAT over ULN i utgangspunktet.
- ^e 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 96 uker med åpen behandling.
- ^f 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.
- ^g Tallene er kumulative prosenter basert på en Kaplan Meier-analyse som ekskluderer data innhentet etter at emtricitabin er lagt til behandling i pen studie med tenofoviridisoprosil (KM ITT).
- ^h 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 144 uker med åpen behandling.
- ⁱ 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 144 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.
- ^j 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 192 uker med åpen behandling.
- ^k 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.
- ^l Tallene som fremlegges, er kumulative prosenter basert på en Kaplan Meier-analyse, eksklusive data som ble samlet inn etter tilføyelse av emtricitabin til åpen behandling med tenofoviridisoprosil (KM-tenofoviridisoprosil).
- ^m 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 240 uker med åpen behandling med tenofoviridisoprosil.
- ⁿ 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 240 uker med åpen behandling med tenofoviridisoprosil.
- ^o 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 336 uker åpen behandling.
- ^p 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 336 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

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

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

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

^b Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose.

^c 48 uker dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av opptil 192 uker åpen behandling.

^d 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av opptil 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

Erfaringer hos pasienter med samtidig infeksjon med hiv og tidligere erfaring med lamivudin

I en randomisert, 48-ukers dobbeltblindet, kontrollert studie av tenofoviridisoprosil 245 mg hos voksne pasienter som samtidig var infisert med hiv-1 og kronisk hepatitt B, uten tidligere erfaring med lamivudin (studie ACTG 5127), var gjennomsnittlige HBV DNA-nivåer i serum ved utgangspunktet hos pasienter som var randomisert til tenofovirgrenen, 9,45 log₁₀ kopier/ml (n = 27). Behandling med tenofoviridisoprosil 245 mg var assosiert med en gjennomsnittlig endring av HBV DNA i serum fra utgangspunktet, hos pasienter som det fantes 48 ukers data for, på -5,74 log₁₀ kopier/ml (n = 18). I tillegg hadde 61 % av pasientene normal ALAT i uke 48.

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

Effekten og sikkerheten til tenofoviridisoprosil 245 mg eller tenofoviridisoprosil 245 mg pluss 200 mg emtricitabin har blitt evaluert i en randomisert, dobbeltblindet studie (studien GS-US-174-0106), hos HBeAg-positive og HBeAg-negative voksne pasienter med vedvarende viremi (HBV DNA $\geq$ 1000 kopier/ml) mens de mottok adefovirdipivoksil 10 mg i mer enn 24 uker. I utgangspunktet hadde 57 % av pasientene som ble randomisert til behandlingsgruppen med tenofoviridisoprosil mot 60 % av pasientene randomisert til behandlingsgruppen med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil tidligere blitt behandlet med lamivudin. Samlet i uke 24 resulterte behandlingen med tenofoviridisoprosil, i 66 % (35/53) pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml) mot 69 % (36/52) av pasientene

behandlet med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil ($p = 0,672$). I tillegg hadde 55 % (29/53) av pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil HBV DNA som ikke kunne oppdages (< 169 kopier/ml [< 29 IE/ml]); grensen for kvantifisering i Roche Cobas TaqMan HBV-analyse mot 60 % (31/52) av pasienter behandlet med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil ($p = 0,504$). Sammenligninger mellom behandlingsgruppene utover uke 24 er vanskelige å tolke ettersom forskerne hadde muligheten til å intensivere åpen behandling med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil. Langtidsstudier for å evaluere fordeler/risikoer ved samtidig behandling med emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil i HBV-monoinfiserte pasienter er pågående.

Erfaringer hos pasienter med dekompensert leversykdom i uke 48 (studiene GS-US-174-0108)

Studie GS-US-174-0108 er en randomisert, dobbelblindet, aktiv kontrollert studie som evaluerer sikkerheten og effekten til tenofoviridisoprosil ($n = 45$), emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil ($n = 45$) og entecavir ($n = 22$) hos pasienter med dekompensert leversykdom. I grenen som fikk behandling med tenofoviridisoprosil, hadde pasientene en gjennomsnittlig CPT-score på 7,2, gjennomsnittlig HBV DNA på 5,8 log₁₀ kopier/ml og gjennomsnittlig ALAT i serum på 61 E/l ved utgangspunktet. 42 % (19/45) av pasientene hadde minst 6 måneder tidligere erfaring med lamivudin, 20 % (9/45) av pasientene hadde tidligere erfaring med adefovirdipivoksil, og 9 av 45 pasienter (20 %) hadde resistensmutasjoner overfor lamivudin og/eller adefovirdipivoksil ved utgangspunktet. De ko-primære sikkerhetsendepunktene var seponering på grunn av en bivirkning og bekreftet økning av serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl eller bekreftet serumfosfat på < 2 mg/dl.

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

Generelt er dataene fra denne studien for begrensede til å kunne trekke noen definitive konklusjoner om sammenligningen av emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil mot tenofoviridisoprosil (se tabell 7 nedenfor).

Tabell 7: Sikkerhet og effektparametre hos dekompenserte pasienter ved uke 48

Parameter	Studie 174-0108		
	Tenofoviridisoprosil 245 mg ($n = 45$)	Emtricitabin 200 mg/ tenofoviridisoprosil 245 mg ($n = 45$)	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) $n = 22$
Sviktende tolerabilitet (permanent seponering av studielegemiddel på grunn av en bivirkning som oppstod under behandling) n (%)^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Bekreftet økning av serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl fra utgangspunktet eller bekreftet serumfosfat på < 2 mg/dl n (%)^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNA n (%) < 400 kopier/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALT n (%) Normal ALT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
≥ 2 poengs senkning av CPT fra utgangspunktet n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for CPT-score	-0,8	-0,9	-1,3

Parameter	Studie 174-0108		
	Tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) n = 22
Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for MELD-score	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-verdi som sammenligner kombinert gren som inneholder tenofovir mot entecavir-grenen = 0,622.

^b p-verdi som sammenligner kombinert gren som inneholder tenofovir mot entecavir-grenen = 1,000.

Erfaring utover uke 48 i studie GS-US-174-0108

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

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

Effekten og sikkerheten til 245 mg tenofovirdisoprosil har blitt evaluert i en randomisert, dobbeltblindet studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter (n = 280) med kompensert leversykdom, viremi (HBV DNA $\geq$ 1000 IE/ml) og genotypisk påvist lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rL180M). Bare fem pasienter hadde adefovirassosierte resistensmutasjoner i utgangspunktet. Etthundreogførtien og 139 voksne pasienter ble randomisert til en behandlingsgren med tenofovirdisoprosil og emtricitabin pluss tenofovirdisoprosil, respektivt. Demografiske forhold var i utgangspunktet tilsvarende for de to behandlingsgrenene: I utgangspunktet var 52,5 % av pasientene HBeAg-negative, 47,5 % var HBeAg-positive, gjennomsnittlig HBV DNA nivå var 6,5 log₁₀ kopier/ml, og gjennomsnittlig ALAT var 79 E/l.

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

Klinisk resistens

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

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

I studie GS-US-174-0108 fikk 45 pasienter (herunder 9 pasienter med resistensmutasjoner overfor lamivudin og/eller adefovirdipivoksil i utgangspunktet) tenofovirdisoprosil i inntil 168 uker.

Genotypiske data fra parede HBV isolater fra utgangspunktet og under behandling var tilgjengelige for 6/8 pasienter med HBV DNA > 400 kopier/ml ved uke 48. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil i disse isolatene. Det ble utført en genotypisk analyse for 5 pasienter i tenofoviridisoprosilgrenen etter uke 48. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil hos noen av disse pasientene.

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

I en pediatrik studie (GS-US-174-0115) fikk 52 pasienter (herunder 6 pasienter med resistensmutasjoner overfor lamivudin i utgangspunktet) i utgangspunktet blindet tenofoviridisoprosil i inntil 72 uker, og deretter byttet 51/52 pasienter til åpen behandling med tenofoviridisoprosil (tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppe). Genotypiske evalueringer utført hos alle pasienter i denne gruppen med HBV DNA > 400 kopier/ml i uke 48 (n = 6), uke 72 (n = 5), uke 96 (n = 4), uke 144 (n = 2), og uke 192 (n = 3) 52 pasienter (herunder 2 pasienter med resistensmutasjoner overfor lamivudin i utgangspunktet), fikk blindet placebobehandling i 73 uker, og 42/54 fulgte etter med behandling med tenofoviridisoprosil tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppe). Genotypiske evalueringer utført hos alle pasienter i denne gruppen med HBV DNA > 400 kopier/ml i uke 96 (n = 17), uke 144 (n = 7), og uke 192 (n = 8). Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil i disse isolatene.

I en pediatrik studie (GS-US-174-0144) var genotypiske data fra parede HBV-isolater fra pasienter som fikk blindet tenofoviridisoprosil, fra utgangspunktet og under behandling tilgjengelige for 9 av 10 pasienter i uke 48 med plasma HBV DNA > 400 kopier/ml. Genotypedata fra parede HBV-isolater fra utgangspunktet og under behandling fra pasienter som byttet til åpen behandling med tenofoviridisoprosil fra blindet tenofoviridisoprosil (tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppe) eller fra placebo (placebo-tenofoviridisoprosil-gruppe) etter minst 48 uker blindet behandling var tilgjengelige for 12 av 16 pasienter i uke 96, 4 av 6 pasienter i uke 144 og 4 av 4 pasienter i uke 192 med HBV DNA > 400 kopier/ml. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil i disse isolatene i uke 48, 96, 144 eller 192.

Pediatrik populasjon

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

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

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

Reduksjon av BMD er rapportert hos pediatriske pasienter. Hos pasienter som fikk behandling med tenofovirdisoproksil, eller stavudin eller zidovudin, var gjennomsnittlig BMD Z-score for ryggraden i korsryggen -1,034 og -0,498, og gjennomsnittlig BMD Z-score for hele kroppen var henholdsvis -0,471 og -0,386 i utgangspunktet. Gjennomsnittlige endringer ved uke 48 (slutten av randomisert fase) var 0,032 og 0,087 BMD Z-score for ryggraden i korsryggen, og -0,184 og -0,027 BMD Z-score for hele kroppen for gruppene som fikk henholdsvis tenofovirdisoproksil og stavudin eller zidovudin. Gjennomsnittlig forekomst av benøkning i ryggraden i korsryggen ved 48 uker var lik i gruppene som fikk tenofovirdisoproksil og stavudin eller zidovudin. Total økning for hele kroppen var mindre i gruppen som fikk tenofovirdisoproksil sammenlignet med gruppen som fikk stavudin eller zidovudin. En forsøksperson som ble behandlet med tenofovirdisoproksil og ingen forsøkspersoner som ble behandlet med stavudin eller zidovudin opplevde signifikant (> 4 %) BMD-tap i ryggraden i korsryggen ved 48 uker. Blant 64 forsøkspersoner som fikk behandling med tenofovirdisoproksil i 96 uker, avtok BMD Z-scorene med -0,012 for ryggraden i korsryggen og -0,338 for hele kroppen. BMD Z-score ble ikke justert i henhold til høyde og vekt.

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

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

Etter 72 ukers blindet randomisert behandling, kunne hver pasient bytte til behandling med åpent tenofovirdisoproksil opptil uke 192. Etter uke 72 ble virologisk suppresjon opprettholdt for de som fikk dobbeltblindet tenofovirdisoproksil etterfulgt av åpent tenofovirdisoproksil (tenofovirdisoproksil-tenofovirdisoproksil-gruppen): 86,5 % (45/52) av pasientene i tenofovirdisoproksil-

tenofovirdisoprosil-gruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml ved uke 192. Blant pasientene som fikk placebo under den dobbeltblindede perioden, økte andelen pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml kraftig når de startet behandlingen med åpent tenofovirdisoprosil (PLB-tenofovirdisoprosil-gruppen): 74,1 % (40/54) av pasientene i PLB-tenofovirdisoprosilgruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml ved uke 192. Andelen pasienter med ALT-normalisering ved uke 192 i tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil-gruppen var 75,8 % (25/33) blant de som var HBeAg-positive ved baseline, og 100,0 % (2 av 2 pasienter) blant de som var HBeAg-negative ved baseline. Lignende prosentandeler av pasienter i tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil- og PLB-tenofovirdisoprosil-gruppen (henholdsvis 37,5 % og 41,7 %) opplevde serokonversjon til antiHBe til og med uke 192.

Data vedrørende benmineraltetthet (BMD) fra studie GS-US-1714-0115 er oppsummert i tabell 8:

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

	Baseline		Uke 72		Uke 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Korsryggs gj.sn. (SD) BMD Z-score ^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)
Korsryggs gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Helkropps gj.sn. (SD) BMD Z-score ^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)
Helkropps gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Korsryggs BMD, minst 6 % reduksjon	NA	NA	1,9 % (1 pasient)	0 %	3,8 % (2 pasienter)	3,7 % (2 pasienter)
Helkropps BMD, minst 6 % reduksjon ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 pasient)
Gjennomsnittlig %-vis økning i korsryggs BMD	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Gjennomsnittlig %-vis økning i helkropps BMD	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = Ikke relevant

^aBMD Z-score ikke justert for høyde og vekt

^b Primært sikkerhetsendepunkt til og med uke 72

I studie GS-US-174-0144, ble 89 HBeAg-negative og - positive pasienter fra 2 til < 12 år med kronisk hepatitt B behandlet med tenofovirdisoprosil 6,5 mg/kg opptil en maksimum dose på 245 mg (n = 60) eller placebo (n = 29) én gang daglig i 48 uker. Pasientene må ha vært naive overfor tenofovirdisoprosil med HBV DNA > 10⁵ kopier/ml (~ 4,2 log₁₀ IE/ml) og ALAT > 1,5 × øvre grense av normal (ULN) ved screening. Ved uke 48 hadde totalt 77 % (46/60) av pasientene i behandlingsgruppen med tenofovirdisoprosil og 7 % (2/29) av pasientene i placebogruppen HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml). Sekstiseks prosent (38/58) av pasientene i gruppen med tenofovirdisoprosil hadde normalisert ALAT ved uke 48 sammenlignet med 15 % (4/27) i placebogruppe. Femogtyve prosent (14/56) av pasientene i behandlingsgruppen med

tenofoviridisoprosil og 24 % (7/29) av pasientene i placebogruppen oppnådde HBeAg serokonversjon i uke 48.

Respons på behandling med tenofoviridisoprosil var sammenlignbart i behandlingsnaive pasienter og behandlede subjekter hvor 76 % (38/50) av behandlingsnaive og 80 % (8/10) av behandlede pasienter oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48. Respons på behandling med tenofoviridisoprosil var sammenlignbar hos HBeAg-negative pasienter sammenlignet med de som var HBeAg-negative ved baseline med 77 % (43/56) HBeAg-positive og 75,0 % (3/4) HBeAg-negative pasienter som oppnådde achieving HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48. Distribusjonen av HBV-genotyper ved baseline var sammenlignbar mellom tenofoviridisoprosil- og placebo-gruppene. De fleste av pasientene var enten genotype C (43,8 %) eller D (41,6 %) med en lavere og lignende frekvens til genotype A og B (6,7 % hver). Kun 1 pasient randomisert til tenofoviridisoprosilgruppen var genotype E ved baseline. Generelt var behandlingsresponsen på tenofoviridisoprosil lignende for genotype A, B, C og E [75–100 % av pasientene oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48] med en lavere responsrate hos pasienter med genotype D-infeksjon (55 %).

Etter minst 48 uker med blindet randomisert behandling kunne hver pasient bytte til åpen tenofoviridisoprosilbehandling frem til uke 192. Etter uke 48 ble virologisk suppresjon opprettholdt for de som fikk dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av åpen behandling med tenofoviridisoprosil (tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppe): 83,3 % (50/60) av pasientene i tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 192. Blant pasientene som fikk placebo i den dobbeltblindede perioden, økte andelen pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml kraftig etter å ha mottatt åpen behandling med tenofoviridisoprosil (placebo-tenofoviridisoprosil-gruppe): 62,1 % (18/29) av pasientene i placebo-tenofoviridisoprosil-gruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml i uke 192. Andelen pasienter med ALAT-normalisering ved uke 192 i tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppen og placebo-tenofoviridisoprosil-gruppen var henholdsvis 79,3 % og 59,3 % (basert på sentrallaboratriekriterier). Lignende prosentandeler av pasienter i tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppen og placebo-tenofoviridisoprosil-gruppen (henholdsvis 33,9 % og 34,5 %) hadde opplevd HBeAg-serokonversjon til uke 192. Ingen pasienter i noen av behandlingsgruppene hadde opplevd HBsAg-serokonversjon i uke 192. Behandlingsresponsrater på tenofoviridisoprosil i uke 192 ble opprettholdt for alle genotyper A, B og C (80–100 %) i tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppen. I uke 192 ble fortsatt en lavere responsrate observert hos personer med genotype D-infeksjon (77 %), men med en forbedring sammenlignet med resultater i 48 uker (55 %).

Data vedrørende benmineraltetthet (BMD) fra studie GS-US-1714-0144 er oppsummert i tabell 9:

Tabell 9: Vurdering av benmineraltetthet ved baseline, uke 48 og uke 192

	Baseline		Uke 48		Uke 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Korsryggs gj.sn. (SD) BMD Z-score	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Korsryggs gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Helkroppss gj.sn. (SD) BMD Z-score	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Helkroppss gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)

	Baseline		Uke 48		Uke 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Kumulativ forekomst > 4 % reduksjon fra baseline i korsryggs BMD ^a	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativ forekomst > 4 % reduksjon fra baseline i helkroppss BMD ^a	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Gjennomsnittlig %-vis økning i korsryggs BMD	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Gjennomsnittlig %-vis økning i helkroppss BMD	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = Ikke relevant

^a Ingen ytterligere pasienter hadde > 4 % BMD-reduksjoner etter uke 48

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

Absorpsjon

Etter oral administrering av tenofovirdisoprosil til hiv-infiserte pasienter absorberes tenofovirdisoprosil raskt og omdannes til tenofovir. Administrering av flere doser tenofovirdisoprosil under et måltid til hiv-infiserte pasienter resulterte i gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) tenofovir C_{max} , AUC, og C_{min} verdier på hhv. 326 (36,6 %) ng/ml, 3324 (41,2 %) ng·time/ml og 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maksimum tenofovirkonsentrasjoner ble observert i serum i løpet av en time etter dosering hos fastende pasienter og i løpet av to timer hvis tatt sammen med mat. Den orale biotilgjengeligheten av tenofovir fra tenofovirdisoprosil hos fastende pasienter var omtrent 25 %. Administrering av tenofovirdisoprosil sammen med et måltid med høyt fettinnhold økte den orale biotilgjengeligheten, med en økning i tenofovirs AUC på omtrent 40 % og C_{max} på omtrent 14 %. Etter første dose med tenofovirdisoprosil hos pasienter som hadde spist, varierte median- C_{max} i serum fra 213 til 375 ng/ml. Administrering av tenofovirdisoprosil sammen med et lett måltid hadde imidlertid ingen signifikant effekt på farmakokinetikken av tenofovir.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

In vitro studier har vist at verken tenofovirdisoprosil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene. Det er dessuten vist at ved konsentrasjoner som var betydelig høyere (rundt 300 ganger) enn de som ble observert *in vivo*, hemmet ikke tenofovir *in vitro* legemiddelmetabolisme mediert av noen av de viktigste humane CYP450-isoformene involvert i

legemiddelbiotransformasjon (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofovirdisoprosil ved en konsentrasjon på 100 µmol/l hadde ingen effekt på noen av CYP450-isoformene, unntatt CYP1A1/2, der en liten (6 %), men statistisk signifikant reduksjon i metabolismen av CYP1A1/2-substrat ble observert. På bakgrunn av disse dataene er det usannsynlig at klinisk signifikante interaksjoner med tenofovirdisoprosil og legemidler metabolisert av CYP450 vil forekomme.

Eliminasjon

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

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Kjønn

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

Etnisk tilhørighet

Farmakokinetikkstudier er ikke utført i ulike etniske grupper.

Pediatrik populasjon

HIVHiv-1: Tenofovirs steady-state farmakokinetikk ble evaluert hos 8 hiv-1-infiserte pasienter i ungdomsalderen (i en alder fra 12 til < 18 år) med en kroppsvekt på ≥ 35 kg og hos 23 hiv-1-infiserte barn i alderen 2 til < 12 år (se tabell 10 nedenfor). Oppnådd tenofovireksponering hos disse pediatriske pasientene som fikk daglige orale doser med tenofovirdisoprosil 245 mg eller 6,5 mg/kg kroppsvekt tenofovirdisoprosil opp til en maksimal dose på 245 mg var tilsvarende eksponeringer som ble oppnådd hos voksne som fikk én dose tenofovirdisoprosil 245 mg én gang daglig.

Tabell 10: Gjennomsnittlige ($\pm$ SD) farmakokinetiske parametre til tenofovir etter aldersgrupper for pediatriske pasienter

Dose og formulering	245 mg filmdrasjert tablett 12 til < 18 år (n = 8)	6,5 mg/kg granulat 2 til < 12 år (n = 23)
$C_{\max}$ (µg/ml)	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
AUC_{τ} (µg·time/ml)	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

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

Tenofovireksponering hos HBV-infiserte pediatriske pasienter 2 til < 12 år som fikk en daglig oral dose tenofovirdisoprosil 6,5 mg/kg av kroppsvekten (tablett eller granulat) opptil en maksimumsdose på 245 mg, lignet eksponering oppnådd hos hiv-1-infiserte pediatriske pasienter 2 til < 12 år som fikk en daglig dose tenofovirdisoprosil 6,5 mg/kg opptil en maksimumsdose med tenofovirdisoprosil 245 mg.

Farmakokinetikkstudier er ikke utført hos barn under 2 år.

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Intracellulær farmakokinetikk

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

Evaluerings av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat (E572)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Stivelse, pregelatinisert

Filmdrasjering

Glyseroltriacetat (E1518)

Hypromellose (E464)

Laktosemonohydrat

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av høytetthets-polyetylen (HDPE) med barnesikret lukkeanordning av polypropylen. Boksen inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og et silikagel tørremiddel.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og kartong som inneholder 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/200/008

EU/1/01/200/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. februar 2002

Dato for siste fornyelse: 14. desember 2011

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viread 245 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 156 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Lyseblå, mandelformede, filmdrasjerte tabletter, med målene 16,8 mm x 10,3 mm, på den ene siden stemplet med "GILEAD" og "4331" og på den andre siden med "300".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hiv-1-infeksjon

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

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

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

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

Hepatitt B-infeksjon

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

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

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

- kompensert leversykdom og påvist immunaktiv sykdom, dvs. aktiv virusreplisering, vedvarende forhøyede ALAT-nivåer i serum eller histologisk påvisning av moderat til alvorlig inflammasjon og/eller fibrose. Med hensyn til beslutningen om å behandle pediatriske pasienter, se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Hiv-1 og kronisk hepatitt B

Voksne og ungdom i alderen 12 til < 18 år med en kroppsvekt på ≥ 35 kg:

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

Viread fås også som 33 mg/g granulater for behandling av hiv-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos voksne eller ungdom som ikke kan ta legemidlet i fast form.

Beslutningen om å behandle pediatriske (ungdom) pasienter bør basere seg på en nøye vurdering av individuelle pasientbehov og med referanse til nåværende retningslinjer for behandling av pediatriske pasienter, inkludert verdien av histologisk informasjon ved baseline. Fordelene ved langvarig virologisk suppresjon ved vedvarende behandling må veies opp mot risikoene ved forlenget behandling, inkludert utvikling av resistent hepatitt B-virus og usikkerhetene i forbindelse med langsiktig påvirkning på ben og renal toksisitet (se pkt. 4.4).

Serum-ALAT skal være vedvarende forhøyet i minst 6 måneder før behandling av pediatriske pasienter med dekompensert leversykdom som skyldes HBeAg-positiv kronisk hepatitt B; og i minst 12 måneder hos pasienter med HBeAg-negativ sykdom.

Behandlingsvarighet hos voksne og ungdom med kronisk hepatitt B

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

- Hos HBeAg-positive pasienter uten cirrhose bør behandlingen administreres i minst 12 måneder etter at HBe-serokonversjon (HBeAg-og HBV DNA-tap med anti-HBe-konstatering i to påfølgende serumprøver med minst 3–6 måneders mellomrom) er bekreftet, eller frem til HBs-serokonversjon eller tap av effekt (se pkt. 4.4). Serum-ALAT- og HBV DNA-nivåene bør følges opp regelmessig etter seponering av behandlingen, slik at forsinket virologisk tilbakefall kan oppdages.
- Hos HBeAg-negative pasienter uten cirrhose bør behandlingen minst administreres frem til HBs-serokonversjon eller tap av effekt. Seponering av behandlingen kan også vurderes etter at stabil virologisk suppresjon er oppnådd (dvs. i minst 3 år) forutsatt at serum-ALAT og HBV-DNA-nivåene følges opp regelmessig etter seponering av behandlingen, slik at forsinket virologisk tilbakefall kan oppdages. Ved forlenget behandling i mer enn 2 år anbefales regelmessig revurdering for å kontrollere at en fortsettelse av den valgte behandlingen fortsatt er egnet for pasienten.

Hos voksne pasienter med dekompensert leversykdom eller cirrhose anbefales det å ikke avbryte behandlingen.

Pediatrisk populasjon

Viread fås også som granulat for behandling av hiv-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter i alderen 2 til < 12 år, og som redusert tablettstyrke for behandling av hiv-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter i alderen 6 til < 12 år (se pkt. 5.1). Se preparatomtalen for Viread 33 mg/g granulat og Viread 123 mg, 163 mg og 204 mg filmdrasjerte tabletter.

Sikkerhet og effekt av tenofovirdisoproksil hos hiv-1-infiserte barn eller barn med kronisk hepatitt B under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Glemt dose

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Voksne

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

Mildt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min)

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

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

For pasienter som ikke er i stand til å ta granulatformuleringen av tenofovirdisoproksil, kan forlengede doseringsintervaller ved bruk av filmdrasjerte tabletter på 245 mg brukes. Administrering av 245 mg tenofovirdisoproksil hver 48. time kan brukes basert på modellering av farmakokinetiske enkeltdosedata hos hiv-negative og ikke-HBV-infiserte forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, inkludert nyresykdom i siste stadium (som krever hemodialyse), men dette er ikke bekreftet i kliniske studier. Derfor må den kliniske responsen på behandlingen og nyrefunksjonen overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

For pasienter som ikke er i stand til å ta granulatformuleringen av tenofovirdisoproksil og uten tilgjengelig alternativ behandling, kan forlengede doseringsintervaller ved bruk av filmdrasjerte tabletter på 245 mg brukes på følgende måte:

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon: 245 mg tenofovirdisoproksil kan administreres hver 72.-96. time (dosering to ganger i uken).

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

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

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

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

Pediatrike pasienter

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

Administrasjonsmåte

Viread-tabletter skal tas oralt én gang per dag, samtidig med mat.

Det finnes en formulering av tenofovirdisoproksil som granulat for pasienter som har problemer med å svelge filmdrasjerte tabletter. I spesielle tilfeller kan imidlertid Viread 245 mg filmdrasjerte tabletter administreres etter at tablettene er oppløst i minst 100 ml vann, appelsinjuice eller druejuice.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

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

Hepatitt B

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

Samtidig administrering av andre legemidler

- Viread bør ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil eller tenofoviralafenamid.
- Viread bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.
- Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Trippelterapi med nukleosider/nukleotider

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

Nyre- og benefekter i den voksne populasjonen

Nyreeffekter

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

Nyreovervåking

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

Nyrebehandling

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

Samtidig administrasjon og risiko for renal toksisitet

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

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

Beneffekter

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

Redusert benmineralitet (BMD) er observert med tenofoviridisoprosil i randomiserte kontrollerte kliniske studier som varte i opptil 144 uker hos hiv- eller HBV-infiserte pasienter (se pkt. 4.8 og 5.1). Disse reduksjonene i BMD ble generelt bedre etter seponering av behandlingen.

I andre studier (prospektive studier og tverrsnittstudier) ble de mest uttalte reduksjonene i BMD sett hos pasienter som ble behandlet med tenofoviridisoprosil som del av et regime som inneholdt en forsterket proteasehemmer.

I lys av benmisdannelsene forbundet med tenofoviridisoprosil og begrensningene i langsiktige data vedrørende hvilken påvirkning tenofoviridisoprosil har på benhelsen og risiko for frakturer, bør alternative behandlingsregimer vurderes for pasienter med osteoporose eller med en historikk med benfrakturer.

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

Nyre- og beneffekter i den pediatrike populasjonen

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

Nyreeffekter

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

Nyreovervåking

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

Nyrebehandling

Hvis serumfosfatnivået er bekreftet å være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos en pediatrik pasient som får tenofoviridisoprosil, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis nyremisdannelser mistenkes eller oppdages, bør en undersøkelse hos nefrolog gjennomføres for vurdering av avbrudd i behandlingen med tenofoviridisoprosil. Avbryting av behandling med tenofoviridisoprosil bør også vurderes i tilfeller med progressiv nedsettelse av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

Samtidig administrasjon og risiko for renal toksisitet
De samme anbefalingene gjelder som for voksne (se ovenfor).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Beneffekter

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

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

Leversykdommer

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

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

Forverring av hepatitt

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

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

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

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

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

Bruk med visse antivirale midler mot hepatitt C

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

Vekt og metabolske parametre

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

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Osteonekrose

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

Eldre

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

Hjelpestoffer

Viread 245 mg filmdrasjerte tabletter inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

Samtidig bruk er ikke anbefalt

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

Viread bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.

Didanosin

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

Legemidler som elimineres via nyrene

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

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

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

Andre interaksjoner

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

Tabell 1: Interaksjoner mellom tenofovirdisoprosil og andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoprosil
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
Proteasehemmere		
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 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potencere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ingen signifikant effekt på lopinavir/ritonavir PK-parametrer. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potencere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Ingen signifikant effekt på darunavir/ritonavir PK-parametrer. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potencere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
NRTier		
Didanosin	Samtidig administrering av tenofovirdisoprosil og didanosin fører til en 40-60 % økning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administrering av tenofovirdisoprosil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4). Økt systemisk eksponering for didanosin kan øke risikoen for didanosinrelaterte bivirkninger. Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktatacidose, noen ganger dødelig. Samtidig administrasjon av tenofovirdisoprosil og didanosin i en dose på 400 mg daglig har vært assosiert med en betydelig reduksjon i CD4-celleantallet, muligens på grunn av en intracellulær interaksjon som øker fosforylert (dvs. aktiv) didanosin. En lavere dose på 250 mg didanosin administrert samtidig med tenofovirdisoprosil har vært assosiert med rapporter om høy forekomst av virologisk svikt innen flere testede kombinasjoner for behandling av hiv-1-infeksjon.

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil
Adefovirdipivoksil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviridisoprosil bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil (se pkt. 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner når tenofoviridisoprosil ble administrert samtidig med entecavir.
Antivirale midler mot hepatitt C-virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.) 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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten med tenofoviridisoprosil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproksil (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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten med tenofovirdisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/ tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potencere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoproksil (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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoproksil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoproksil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoproksil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofoviridisoprosil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %	Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz er forventet å redusere plasmakonsentrasjonene av velpatasvir. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir med regimer som inneholder efavirenz anbefales ikke.

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/ tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potencere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

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

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

² Den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir.

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

Studier utført med andre legemidler

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

Amming

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

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

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

Bivirkningstabell

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

Hiv-1 kliniske studier: Vurderingen av bivirkninger fra hiv-1 kliniske studiedata er basert på erfaringer fra to studier der 653 tidligere behandlede pasienter fikk behandling med tenofovirdisoprosil (n = 443) eller placebo (n = 210) i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler i 24 uker og også en dobbelblindet sammenlignende kontrollert studie der 600 behandlingsnaive pasienter fikk behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 299) eller stavudin (n = 301) i kombinasjon med lamivudin og efavirenz i 144 uker.

Hepatitt B kliniske studier: Vurderingen av bivirkninger fra HBV kliniske studiedata er hovedsaklig basert på erfaringer fra to dobbelblindede sammenlignende kontrollerte studier der 641 voksne pasienter med kronisk hepatitt B og kompensert leversykdom fikk behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg daglig (n = 426) eller adefovirdipivoksil 10 mg daglig (n = 215) i 48 uker. Bivirkningene sett med fortsatt behandling i 384 uker var samsvarende med sikkerhetsprofilen til tenofovirdisoprosil. Etter en innledende nedgang på om lag -4,9 ml/min (ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen) eller -3,9 ml/min/1,73 m² (ved bruk av MDRD [*modification of diet*

in renal disease]-formelen) etter de 4 første ukene av behandlingen, var den årlige nedgangen i nyrefunksjon fra baseline, rapportert hos pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil, på -1,41 ml/min per år (ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen) og -0,74 ml/min/1,73 m² per år (ved bruk av MDRD-formelen).

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

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

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

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

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

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

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

Frekvens	Tenofoviridisoprosil
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	hypofosfatemi ¹
Mindre vanlige:	hypokalemi ¹
Sjeldne:	laktatacidose
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	svimmelhet
Vanlige:	hodepine
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	diaré, oppkast, kvalme
Vanlige:	abdominalsmerte, abdominal distensjon, flatulens
Mindre vanlige:	pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	
Vanlige:	forhøyede transaminaser
Sjeldne:	leversteatose, hepatitt

Frekvens	Tenofovirdisoprosil
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Svært vanlige:	utslett
Sjeldne:	angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Vanlige:	redusert benmineraltetthet ³
Mindre vanlige:	rabdomyolyse ¹ , muskelsvakhet ¹
Sjeldne:	osteomalasi (manifestert som bensmerter og som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd) ^{1, 2} , myopati ¹
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	
Mindre vanlige:	økt kreatinin, proksimal renal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom)
Sjeldne:	akutt nyresvikt, nyresvikt, akutt tubulær nekrose, nefritt (inkludert akutt interstitiell nefritt) ² , nefrogen diabetes insipidus
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Svært vanlige:	asteni
Vanlige:	utmattelse (fatigue)

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

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

³ Frekvensen av denne bivirkningen ble estimert basert på sikkerhetsdata fra ulike kliniske studier med TDF hos HBV-infiserte pasienter. Se også pkt. 4.4 og 5.1.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hiv-1 og hepatitt B:

Nedsatt nyrefunksjon

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

Laktatacidose

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

Hiv-1:

Metabolske parametre

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Osteonekrose

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

Hepatitt B:

Forverring av hepatitt under behandling

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

Forverring av hepatitt etter seponering av behandling

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

Pediatrik populasjon

Hiv-1

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

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

I studien GS-US-104-0352 seponerte åtte av 89 pediatriske pasienter (9,0 %) som ble eksponert for tenofovirdisoproksil (median eksponering for tenofovirdisoproksil 331 uker) studielegemidlet på grunn av nyrebivirkninger. Fem forsøkspersoner (5,6 %) hadde laboratoriefunn som var klinisk forenlige med proksimal renal tubulopati, hvorav fire seponerte behandling med tenofovirdisoproksil. Syv pasienter hadde estimerte verdier for glomerulær filtrasjonsrate (GFR) på mellom 70 og 90 ml/min/1,73 m². Av disse opplevde tre pasienter en klinisk relevant nedgang i estimert GFR, som ble forbedret etter seponering av tenofovirdisoproksil.

Kronisk hepatitt B

Vurderingen av bivirkninger er basert på en randomisert studie (studie GS-US-174-0115) hos 106 pasienter i ungdomsalderen (i alderen 12 til < 18 år) med kronisk hepatitt B som fikk behandling med tenofovirdisoproksil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uker og en randomisert studie (studie GS-US-174-0144) hos 89 pasienter med kronisk hepatitt B (2 til < 12 år) som fikk behandling med tenofovirdisoproksil (n = 60) eller placebo (n = 29) i 48 uker. Bivirkningenesom ble observert hos pediatriske pasienter som fikk behandling med tenofovirdisoproksil, var samsvarende med de som ble observert i kliniske studier av tenofovirdisoproksil hos voksne (se pkt. 4.8 *Bivirkningstabell* og 5.1).

Reduksjon av BMD er observert hos HBV-infiserte pediatriske pasienter fra 2 til < 18 år. BMD Z-scorene hos pasienter som fikk tenofovirdisoproksil ble observert som lavere enn hos pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

Andre spesielle populasjoner

Eldre

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ettersom tenofovirdisoproksil kan føre til renal toksisitet, anbefales nøye overvåkning av nyrefunksjonen hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon som behandles med Viread (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Bruk av tenofovirdisoproksil er ikke anbefalt hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

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

Data vedrørende hiv

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

I studien GS-99-907 ble 550 tidligere behandlede voksne pasienter behandlet med placebo eller tenofoviridisoprosil 245 mg i 24 uker. Gjennomsnittlig utgangspunkt for CD4-tall var 427 celler/mm³, gjennomsnittlig utgangspunkt for plasma hiv-1 RNA var 3,4 log₁₀ kopier/ml (78 % av pasientene hadde en virusmengde på < 5000 kopier/ml) og gjennomsnittlig varighet av tidligere hiv-behandling var 5,4 år. Genotypisk utgangspunkts-analyse av hiv-isolater fra 253 pasienter viste at 94 % av pasientene hadde hiv-1 resistensmutasjoner assosiert med nukleosid revers transkriptasehemmere, 58 % hadde mutasjoner assosiert med proteasehemmere og 48 % hadde mutasjoner assosiert med ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere.

Ved uke 24 var de tidsjusterte gjennomsnittlige endringene fra utgangspunktet i log₁₀ plasma hiv-1 RNA-nivåene (DAVG₂₄) -0,03 log₁₀ kopier/ml og -0,61 log₁₀ kopier/ml for placebo- og tenofoviridisoprosil 245 mg mottakerne (p < 0,0001). En statistisk signifikant forskjell til fordel for tenofoviridisoprosil 245 mg ble sett i den tidsjusterte gjennomsnittlige endringen fra utgangspunktet ved uke 24 (DAVG₂₄) for CD4-tallet (+13 celler/mm³ for tenofoviridisoprosil 245 mg mot -11 celler/mm³ for placebo, p-verdi = 0,0008). Den antivirale responsen til tenofoviridisoprosil holdt i 48 uker (DAVG₄₈ var -0,57 log₁₀ kopier/ml og andelen av pasientene med hiv-1 RNA under 400 eller 50 kopier/ml var henholdsvis 41 % og 18 %). Åtte (2 %) pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil 245 mg utviklet K65R-mutasjonen i løpet av de første 48 ukene.

Den dobbeltblindete, aktivt kontrollerte fasen av GS-99-903-studien over 144 uker vurderte effekten og sikkerheten til tenofoviridisoprosil 245 mg mot stavudin brukt sammen med lamivudin og efavirenz hos hiv-1-infiserte voksne pasienter som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling. Gjennomsnittlig utgangspunkt for CD4-celleantall var 279 celler/mm³, gjennomsnittlig utgangspunkt for plasma hiv-1 RNA var 4,91 log₁₀ kopier/ml, 19 % av pasientene hadde symptomatisk hiv-1-infeksjon og 18 % hadde AIDS. Pasientene ble stratifisert etter utgangspunkt for hiv-1 RNA- og CD4-tall. Førtitre prosent av pasientene hadde i utgangspunktet en virusmengde på > 100 000 kopier/ml og 39 % hadde CD4-celleantall < 200 celler/ml.

Ved intent-to-treat analyse (manglende data og forandringer i antiretroviral terapi betraktes som svikt) var andelen pasienter med hiv-1 RNA under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml i uke 48 av behandlingen henholdsvis 80 % og 76 % i tenofoviridisoprosil 245 mg-grenen, sammenlignet med 84 % og 80 % i stavudin-grenen. I uke 144 var andelen av pasienter med hiv-1 RNA under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml henholdsvis 71 % og 68 % i tenofoviridisoprosil 245 mg-grenen, sammenlignet med 64 % og 63 % i stavudin-grenen.

Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for hiv-1 RNA- og CD4-tall i uke 48 av behandlingen var tilsvarende i begge behandlingsgrupper (-3,09 og -3,09 log₁₀ kopier/ml; +169 og 167 celler/mm³ i henholdsvis tenofoviridisoprosil 245 mg- og stavudin-gruppene). I uke 144 av behandlingen var den gjennomsnittlige endringen fra utgangspunktet tilsvarende i begge behandlingsgrupper (-3,07 og -3,03 log₁₀ kopier/ml; +263 og +283 celler/mm³ i henholdsvis tenofoviridisoprosil 245 mg- og stavudin-gruppene). En konsistent behandlingsrespons på tenofoviridisoprosil 245 mg ble sett uavhengig av utgangspunktet for hiv-1 RNA- og CD4-tall.

K65R-mutasjonen oppstod i en noe høyere prosentandel av pasientene i tenofoviridisoprosilgruppen enn den aktive kontrollgruppen (2,7 % mot 0,7 %). Efavirenz- eller lamivudinresistens kom enten forut for eller samtidig med utviklingen av K65R i alle tilfellene. Åtte pasienter hadde hiv som

uttrykte K65R i tenofovirdisoprosil 245 mg-grenen, 7 av disse oppstod i løpet av de første 48 ukene av behandlingen og den siste i uke 96. Det ble ikke observert noen videre K65R-utvikling fram til uke 144. Én pasient i tenofovirdisoprosil-grenen utviklet K70E-substitusjon i viruset. Verken på grunnlag av genotypiske eller fenotypiske analyser var det tegn på andre resistensveier for tenofovir.

Data vedrørende HBV

HBV antiviral aktivitet in vitro: Tenovirs antivirale aktivitet *in vitro* mot HBV ble vurdert i cellelinjen HepG2 2.2.15. EC₅₀ verdiene for tenofovir lå innenfor et område på 0,14 til 1,5 µmol/l, med CC₅₀ (50 % cytotoxisk konsentrasjon) verdier på > 100 µmol/l.

Resistens: Det er ikke identifisert HBV-mutasjoner assosiert med resistens overfor tenofovirdisoprosil (se Klinisk effekt og sikkerhet). I cellebaserte analyser viste HBV-stammer som uttrykker rtV173L-, rtL180M- og rtM204I/V-mutasjoner assosiert med resistens overfor lamivudin og telbivudin, en følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 0,7 til 3,4 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. HBV-stammer som uttrykker rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V og rtM250V-mutasjoner assosiert med resistens overfor entecavir, viste følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 0,6 til 6,9 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. HBV-stammer som uttrykker de adefovirassosierte resistensmutasjonene rtA181V og rtN236T viste følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 2,9 til 10 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. Virus som inneholdt rtA181T-mutasjonen, forble følsomme for tenofovir med EC₅₀ verdier som var 1,5 ganger høyere enn for virus av vill type.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

I begge disse studiene var tenofovirdisoprosil signifikant bedre enn adefovirdipivoksil med hensyn til det primære endepunktet som var komplett respons (definert som HBV DNA-nivåer på < 400 kopier/ml og Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose). Behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg var også assosiert med signifikant større andeler av pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml, sammenlignet med behandling med adefovirdipivoksil 10 mg. Begge behandlingene ga lignende resultater med hensyn til histologisk respons (definert som Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose) i uke 48 (se tabell 3 nedenfor).

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

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

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

* p-verdi mot adefovirdipivoksil < 0,05.

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

^b Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose.

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

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

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

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

Responser på behandlingen med tenofoviridisoprosil var sammenlignbart hos nukleosid-erfarne (n = 51) og nukleosid-naive (n = 375) pasienter og hos pasienter med normal ALAT (n = 21) og abnormal ALAT (n = 405) ved utgangspunktet når studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 ble kombinert. Av de 51 nukleosid-erfarne pasientene var 49 tidligere blitt behandlet med lamivudin. 73 % av de nukleosid-erfarne og 69 % av de nukleosid-naive pasientene oppnådde komplett respons på behandlingen; 90 % av de nukleosid-erfarne og 88 % av de nukleosid-naive pasientene oppnådde HBV DNA-hemming på < 400 kopier/ml. Alle pasientene med normal ALAT ved utgangspunktet og 88 % av pasientene med abnormal ALAT ved utgangspunktet oppnådde HBV DNA-hemming på < 400 kopier/ml.

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

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

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

	Studie 174-0102 (HBeAg-negative)											
Parameter ^a	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg n = 125					
Uke	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normalisert ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologi (%) HBeAg- tap/sero- konversjon	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg- tap/sero- konversjon	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 Basert på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Pasienter som avbrøt studiet når som helst før uke 384 grunnet et protokolldefinert endepunkt, samt de som fullførte uke 384 er inkludert i nevneren.

^b 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 48 uker åpen behandling.

^c 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 48 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

^e 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 96 uker åpen behandling.

^f 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^g 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 144 uker åpen behandling.

^h 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 144 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

ⁱ 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 192 uker åpen behandling.

^j 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

^l 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 240 uker åpen behandling.

^m 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 240 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

^o 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 336 uker åpen behandling.

^p 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 336 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

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

	Studie 174-0103 (HBeAg-positive)											
Parameter ^a	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg n = 90					
Uke	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 kopier/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normalisert ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56

	Studie 174-0103 (HBeAg-positive)											
Parameter ^a	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg n = 90					
Serologi (%)												
HBeAg-tap/sero-konversjon	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg-tap/sero-konversjon	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 Basert på Long Term Evaluation algoritme (LTE-analyse) - Pasienter som avbrøt studiet når som helst før uke 384 grunnet et protokolldefinert endepunkt, samt de som fullførte uke 384 er inkludert i nevneren.

^b 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 48 uker åpen behandling.

^c 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 48 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

^e 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 96 uker åpen behandling.

^f 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^g Tallene som fremlegges, er kumulative prosenter basert på en Kaplan Meier-analyse, inklusive data som ble samlet inn etter tilføyelse av emtricitabin til åpen behandling med tenofoviridisoprosil (KM-ITT).

^h 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 144 uker åpen behandling.

ⁱ 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 144 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^j 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 192 uker åpen behandling.

^k 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

^m 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 240 uker åpen behandling.

ⁿ 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 240 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^o 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 336 uker åpen behandling.

^p 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 336 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

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

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

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

^b Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring i Knodell-fibrose-score.

^c 48 uker dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av opptil 192 uker åpen behandling.

^d 48 uker dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av opptil 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

Erfaringer hos pasienter med samtidig infeksjon med hiv og tidligere erfaring med lamivudin

I en randomisert, 48-ukers dobbeltblindet, kontrollert studie av tenofoviridisoprosil 245 mg hos voksne pasienter som samtidig var infisert med hiv-1 og kronisk hepatitt B, uten tidligere erfaring med lamivudin (studie ACTG 5127), var gjennomsnittlige HBV DNA-nivåer i serum ved utgangspunktet hos pasienter som var randomisert til tenofovirguren, 9,45 log₁₀ kopier/ml (n = 27). Behandling med tenofoviridisoprosil 245 mg var assosiert med en gjennomsnittlig endring av HBV DNA i serum fra

utgangspunktet, hos pasienter som det fantes 48 ukers data for, på $-5,74 \log_{10}$ kopier/ml ($n = 18$). I tillegg hadde 61 % av pasientene normal ALAT i uke 48.

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

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

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

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

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

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

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

Parameter	Studie 174-0108		
	Tenofoviridisoprosil 245 mg ($n = 45$)	Emtricitabine 200 mg/ tenofoviridisoprosil 245 mg ($n = 45$)	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) $n = 22$
Sviktende tolerabilitet (permanent seponering av studielegemiddel på grunn av en bivirkning som oppstod under behandling) n (%)^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)

	Studie 174-0108		
Parameter	Tenofovirdisoproksil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovirdisoproksil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) n = 22
Bekreftet økning av serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl fra utgangspunktet eller bekreftet serumfosfat på < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNA n (%) < 400 kopier/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALAT n (%) Normal ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
≥ 2 poengs senkning av CPT fra utgangspunktet n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for CPT-score	-0,8	-0,9	-1,3
Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for MELD-score	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-verdi som sammenligner kombinert gren som inneholder tenofovir med entecavir-grenen = 0,622,

^b p-verdi som sammenligner kombinert gren som inneholder tenofovir med entecavir-grenen = 1,000.

Erfering utover uke 48 i studien GS-US-174-0108

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

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

Effekten og sikkerheten til 245 mg tenofovirdisoproksil har blitt evaluert i en randomisert, dobbelblindet studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter (n = 280) med kompensert leversykdom, viremi (HBV DNA ≥ 1000 IE/ml) og genotypisk påvist lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rtL180M). Bare fem pasienter hadde adefovirassosierte resistensmutasjoner i utgangspunktet. Etthundreogførtien og 139 voksne pasienter ble randomisert til en behandlingsgren med hhv. tenofovirdisoproksil og emtricitabin pluss tenofovirdisoproksil. Demografiske forhold var i utgangspunktet tilsvarende for de to behandlingsgrenene: I utgangspunktet var 52,5 % av pasientene HBeAg-negative, 47,5 % var HBeAg-positive, gjennomsnittlig HBV DNA-nivå var 6,5 log₁₀ kopier/ml, og gjennomsnittlig ALAT var 79 E/l.

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

Klinisk resistens

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

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

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

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

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

I en pediatrik studie (GS-US-174-0144) var genotypiske data fra parede HBV-isolater fra pasienter som fikk blindet tenofovirdisoprosil, fra utgangspunktet og under behandling tilgjengelige for 9 av 10 pasienter i uke 48 med plasma HBV DNA > 400 kopier/ml. Genotypedata fra parede HBV-isolater fra utgangspunktet og under behandling fra pasienter som byttet til åpen behandling med tenofovirdisoprosil fra blindet tenofovirdisoprosil (tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil-gruppe) eller fra placebo (placebo-tenofovirdisoprosil-gruppe) etter minst 48 uker blindet behandling var tilgjengelige for 12 av 16 pasienter i uke 96, 4 av 6 pasienter i uke 144 og 4 av 4 pasienter i uke 192 med HBV DNA > 400 kopier/ml. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofovirdisoprosil i disse isolatene i uke 48, 96, 144 eller 192.

Pediatrisk populasjon

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

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

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

Reduksjon av BMD er rapportert hos pediatriske pasienter. Hos pasienter som fikk behandling med tenofovirdisoproksil, eller stavudin eller zidovudin, var gjennomsnittlig BMD Z-score for ryggraden i korsryggen -1,034 og -0,498, og gjennomsnittlig BMD Z-score for hele kroppen var henholdsvis -0,471 og -0,386 i utgangspunktet. Gjennomsnittlige endringer ved uke 48 (slutten av randomisert fase) var 0,032 og 0,087 BMD Z-score for ryggraden i korsryggen, og -0,184 og -0,027 BMD Z-score for hele kroppen for gruppene som fikk henholdsvis tenofovirdisoproksil og stavudin eller zidovudin. Gjennomsnittlig forekomst av benøkning i ryggraden i korsryggen ved 48 uker var lik i gruppene som fikk tenofovirdisoproksil og stavudin eller zidovudin. Total økning for hele kroppen var mindre i gruppen som fikk tenofovirdisoproksil sammenlignet med gruppen som fikk stavudin eller zidovudin. En forsøksperson som ble behandlet med tenofovirdisoproksil og ingen forsøkspersoner som ble behandlet med stavudin eller zidovudin opplevde signifikant (> 4 %) BMD-tap i ryggraden i korsryggen ved 48 uker. Blant 64 forsøkspersoner som fikk behandling med tenofovirdisoproksil i 96 uker, avtok BMD Z-scorene med -0,012 for ryggraden i korsryggen og -0,338 for hele kroppen. BMD Z-score ble ikke justert i henhold til høyde og vekt.

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

Kronisk hepatitt B: I studie GS-US-174-0115, ble 106 HBeAg-negative og HBeAg-positive pasienter i alderen 12 til < 18 år, med kronisk HBV-infeksjon [HBV DNA $\geq 10^5$ kopier/ml, forhøyede ALAT-nivåer i serum ($\geq 2 \times$ ULN) eller en historikk med forhøyede ALAT-nivåer i serum i løpet av siste 24 måneder] behandlet med tenofovirdisoproksil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uker. Pasientene måtte ha vært naive overfor tenofovirdisoproksil, men kunne ha fått interferonbaserte regimer (> 6 måneder før screening) eller annen peroral anti-HVB nukleosid/nukleotid behandling

som ikke inneholdt tenofovir-disoproksil (> 16 uker før screening). Ved uke 72 hadde totalt 88 % (46/52) av pasientene i behandlingsgruppen med tenofovir-disoproksil og 0 % (0/54) av pasientene i placebogruppen HBV DNA < 400 kopier/ml. Syttifire prosent (26/35) av pasientene i gruppen med tenofovir-disoproksil hadde normalisert ALAT ved uke 72 sammenlignet med 31 % (13/42) i placebogruppen. Responsen på behandlingen med tenofovir-disoproksil var sammenlignbar hos nukleos(t)id-naive (n = 20) og nukleos(t)id-erfarne (n = 32) pasienter, inkludert lamivudinresistente pasienter (n = 6). Nittifem prosent av nukleos(t)id-naive pasienter, 84 % av nukleos(t)id-erfarne pasienter og 83 % av lamivudinresistente pasienter oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml ved uke 72. Trettien prosent av de 32 nukleos(t)id-erfarne pasientene hadde tidligere lamivudinerfaring. Ved uke 72 hadde 96 % (27/28) av immunaktive pasienter (HBV DNA $\geq 10^5$ kopier/ml, serum ALAT > 1,5 x ULN) i behandlingsgruppen med tenofovir-disoproksil og 0 % (0/32) av pasientene i placebogruppen HBV DNA < 400 kopier/ml. Syttifem prosent (21/28) av immunaktive pasienter i gruppen med tenofovir-disoproksil hadde normal ALAT ved uke 72 sammenlignet med 34 % (11/32) i placebogruppen.

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

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

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

	Baseline		Uke 72		Uke 192	
	Tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil	PLB-tenofovir-disoproksil	Tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil	PLB-tenofovir-disoproksil	Tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil	PLB-tenofovir-disoproksil
Ryggrad i korsryggen gj.sn. (SD) BMD Z-score ^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)
Ryggrad i korsryggen gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Helkropps gj.sn. (SD) BMD Z-score ^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)
Helkropps gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ryggrad i korsryggen BMD minst 6 % reduksjon ^b	NA	NA	1,9 % (1 pasient)	0 %	3,8 % (2 pasienter)	3,7 % (2 pasienter)
Helkropps BMD minst 6 % reduksjon ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 pasient)
Ryggrad i	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %

	Baseline		Uke 72		Uke 192	
	Tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil	PLB-tenofovir-disoproksil	Tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil	PLB-tenofovir-disoproksil	Tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil	PLB-tenofovir-disoproksil
korsryggen BMD gj.sn. % økning						
Helkroppss BMD gj.sn. % økning	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = Ikke relevant

^a BMD Z-score ikke justert for høyde og vekt

^b Primært sikkerhetsendepunkt til og med uke 72

I studie GS-US-174-0144, ble 89 HBeAg-negative og -positive pasienter fra 2 til < 12 år med kronisk hepatitt B behandlet med tenofovir-disoproksil 6,5 mg/kg opptil en maksimum dose på 245 mg (n = 60) eller placebo (n = 29) én gang daglig i 48 uker. Pasientene må ha vært naive overfor tenofovir-disoproksil med HBV DNA > 10⁵ kopier/ml (~ 4,2 log₁₀ IE/ml) og ALAT > 1,5 × øvre grense av normal (ULN) ved screening. Ved uke 48 hadde totalt 77 % (46/60) av pasientene i behandlingsgruppen med tenofovir-disoproksil og 7 % (2/29) av pasientene i placebogruppen HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml). Sekstiseks prosent (38/58) av pasientene i gruppen med tenofovir-disoproksil hadde normalisert ALAT ved uke 48 sammenlignet med 15 % (4/27) i placebogruppe. Femogtyve prosent (14/56) av pasientene i behandlingsgruppen med tenofovir-disoproksil og 24 % (7/29) av pasientene i placebogruppen oppnådde HBeAg serokonversjon i uke 48.

Respons på behandling med tenofovir-disoproksil var sammenlignbart i behandlingsnaive pasienter og behandlede subjekter hvor 76 % (38/50) av behandlingsnaive og 80 % (8/10) av behandlede pasienter oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48. Respons på behandling med tenofovir-disoproksil var sammenlignbar hos HBeAg-negative pasienter sammenlignet med de som var HBeAg-negative ved baseline med 77 % (43/56) HBeAg-positive og 75,0 % (3/4) HBeAg-negative pasienter som oppnådde achieving HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48. Distribusjonen av HBV-genotyper ved baseline var sammenlignbar mellom tenofovir-disoproksil- og placebo-gruppene. De fleste av pasientene var enten genotype C (43,8 %) eller D (41,6 %) med en lavere og lignende frekvens til genotype A og B (6,7 % hver). Kun 1 pasient randomisert til tenofovir-disoproksilgruppen var genotype E ved baseline. Generelt var behandlingsresponsen på tenofovir-disoproksil lignende for genotype A, B, C og E [75–100 % av pasientene oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48] med en lavere responsrate hos pasienter med genotype D-infeksjon (55 %).

Etter minst 48 uker med blindet randomisert behandling kunne hver pasient bytte til åpen tenofovir-disoproksilbehandling frem til uke 192. Etter uke 48 ble virologisk suppressjon opprettholdt for de som fikk dobbeltblindet tenofovir-disoproksil etterfulgt av åpen behandling med tenofovir-disoproksil (tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil-gruppe): 83,3 % (50/60) av pasientene i tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil-gruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 192. Blant pasientene som fikk placebo i den dobbeltblindede perioden, økte andelen pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml kraftig etter å ha mottatt åpen behandling med tenofovir-disoproksil (placebo-tenofovir-disoproksil-gruppe): 62,1 % (18/29) av pasientene i placebo-tenofovir-disoproksil-gruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml i uke 192. Andelen pasienter med ALAT-normalisering ved uke 192 i tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil-gruppen og placebo-tenofovir-disoproksil-gruppen var henholdsvis 79,3 % og 59,3 % (basert på sentrallaboratoriekriterier). Lignende prosentandeler av pasienter i tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil-gruppen og placebo-tenofovir-disoproksil-gruppen (henholdsvis 33,9 % og 34,5 %) hadde opplevd HBeAg-serokonversjon til uke 192. Ingen pasienter i noen av behandlingsgruppene hadde opplevd HBsAg-serokonversjon i uke 192. Behandlingsresponsrater på tenofovir-disoproksil i uke 192 ble opprettholdt for alle genotyper A, B og C (80–100 %) i tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil-gruppen. I uke 192 ble fortsatt en lavere responsrate observert hos personer med genotype D-infeksjon (77 %), men med en forbedring sammenlignet med resultater i 48 uker (55 %).

Data vedrørende benmineraltetthet (BMD) fra studie GS-US-1714-0144 er oppsummert i tabell 9:

Tabell 9: Vurdering av benmineraltetthet ved baseline, uke 48 og uke 192

	Baseline		Uke 48		Uke 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Korsryggs gj.sn. (SD) BMD Z-score	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Korsryggs gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Helkropps gj.sn. (SD) BMD Z-score	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Helkropps gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulativ forekomst > 4 % reduksjon fra baseline i korsryggs BMD ^a	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativ forekomst > 4 % reduksjon fra baseline i helkropps BMD ^a	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Gjennomsnittlig %-vis økning i korsryggs BMD	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Gjennomsnittlig %-vis økning i helkropps BMD	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = Ikke relevant

^a Ingen ytterligere pasienter hadde > 4 % BMD-reduksjoner etter uke 48

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

Absorpsjon

Etter oral administrering av tenofovirdisoprosil til hiv-infiserte pasienter absorberes tenofovirdisoprosil raskt og omdannes til tenofovir. Administrering av flere doser tenofovirdisoprosil under et måltid til hiv-infiserte pasienter resulterte i gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) tenofovir C_{max} , AUC, og C_{min} verdier på hhv. 326 (36,6 %) ng/ml, 3324 (41,2 %) ng·time/ml og 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maksimum tenofovirkonsentrasjoner ble observert i serum i løpet av en time etter dosering hos fastende pasienter og i løpet av to timer hvis tatt sammen med mat. Den orale biotilgjengeligheten av tenofovir fra tenofovirdisoprosil hos fastende pasienter

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Alder

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

Kjønn

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

Etnisk tilhørighet

Farmakokinetikkstudier er ikke utført i ulike etniske grupper.

Pediatrik populasjon

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

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

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

Tenofovireksponering hos HBV-infiserte pediatriske pasienter 2 til < 12 år som fikk en daglig oral dose tenofovirdisoproksil 6,5 mg/kg av kroppsvekten (tablett eller granulat) opptil en maksimumsdose på 245 mg, lignet eksponering oppnådd hos hiv-1-infiserte pediatriske pasienter 2 til < 12 år som fikk en daglig dose tenofovirdisoproksil 6,5 mg/kg opptil en maksimumsdose med tenofovirdisoproksil 245 mg.

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

Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske parameterne til tenofovir ble fastsatt etter administrasjon av en enkelt dose tenofovirdisoproksil 245 mg til 40 ikke-hiv-, ikke-HBV-infiserte, voksne pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon definert i henhold til utgangspunkts-kreatininclearance (CrCl) (normal nyrefunksjon når CrCl > 80 ml/min; mildt nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 50-79 ml/min; moderat nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 30-49 ml/min og alvorlig nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 10-29 ml/min). Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon økte gjennomsnittlig (% variasjonskoeffisient) tenofovireksponering fra 2185 (12 %) ng·time/ml hos forsøkspersoner med CrCl > 80 ml/min til henholdsvis 3064 (30 %) ng·time/ml, 6009 (42 %) ng·time/ml og 15 985 (45 %) ng·time/ml hos pasienter med hhv. mildt, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Doseringsanbefalingene for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, med økte doseringsintervaller, forventes å gi høyere peak-plasmakonsentrasjoner og lavere C_{min} -nivåer hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. De kliniske implikasjonene av dette er ikke kjente.

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

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Intracellulær farmakokinetikk

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

Evaluerings av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat (E572)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Stivelse, pregelatinisert

Filmdrasjering

Glyseroltriacetat (E1518)

Hypromellose (E464)

Indigokarminaluminiumlakk (E132)

Laktosemonohydrat

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av høytetthets-polyetylen (HDPE) med barnesikret lukkeanordning av polypropylen. Boksen inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og et silikagel tørremiddel.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og kartong som inneholder 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/200/001
EU/1/01/200/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. februar 2002
Dato for siste fornyelse: 14. desember 2011

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viread 33 mg/g granulat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver skje gir ett gram med granulat inneholder 33 mg tenofovirdisoprosil (som fumarat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Ett gram med granulat inneholder 622 mg mannitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat.

Hvitt, smaksmaskert, drasjert granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hiv-1-infeksjon

Viread 33 mg/g granulat er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av hiv-1-infiserte pediatriske pasienter, med NRTI-resistens eller toksisitet som hindrer bruk av førstelinjemidler, i alderen 2 til < 6 år, og over 6 år som ikke kan ta legemidlet i fast form.

Viread 33 mg/g granulat er også indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler for behandling av hiv-1-infiserte voksne som ikke kan ta legemidlet i fast form.

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

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

Hepatitt B-infeksjon

Viread 33 mg/g granulat er indisert for behandling av kronisk hepatitt B hos voksne som ikke kan ta legemidlet i fast form, med:

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

Viread 33 mg/g granulat er også indisert for behandling av kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter 2 til < 18 år som ikke kan ta legemidlet i fast form, med:

- kompensert leversykdom og påvist immunaktiv sykdom, dvs. aktiv virusreplisering og vedvarende forhøyede ALAT-nivåer i serum og histologisk påvisning av moderat til alvorlig inflammasjon og/eller fibrose. Med hensyn til beslutningen om å behandle pediatriske pasienter, se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Hiv-1 og kronisk hepatitt B

Voksne og ungdom i alderen 12 til < 18 år som veier ≥ 35 kg:

Anbefalt dose med Viread for behandling av hiv eller for behandling av kronisk hepatitt B er 245 mg, tilsvarende 7,5 skjeer med granulat én gang daglig oralt, sammen med mat.

Viread fås også som 245 mg filmdrasjerte tabletter for behandling av hiv-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos voksne og ungdom i alderen 12 til < 18 år som veier ≥ 35 kg.

Barn i alderen 2 til < 12 år:

Anbefalt dose er 6,5 mg tenofovirdisoproksil per kg kroppsvekt, én gang daglig oralt, sammen med mat. Se tabell 1.

Begrenset mengde kliniske data er tilgjengelig for dosen på 6,5 mg/kg av granulat. Det er derfor nødvendig med nøye overvåking av effekt og sikkerhet.

Tabell 1: Dosering for barn i alderen 2 til < 12 år

Kroppsvekt (kg)	Én gang daglig Skjeer med granulat	Totaldose (mg) tenofovir- disoproksil
10 til < 12	2	65
12 til < 14	2,5	82
14 til < 17	3	98
17 til < 19	3,5	114
19 til < 22	4	131
22 til < 24	4,5	147
24 til < 27	5	163
27 til < 29	5,5	180
29 til < 32	6	196
32 til < 34	6,5	212
34 til < 35	7	229
≥ 35	7,5	245

Viread fås også som 123 mg, 163 mg og 204 mg filmdrasjerte tabletter til hiv-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 6 til < 12 år, som veier ≥ 17 og < 35 kg og som ikke kan ta legemidlet i fast form. Se preparatomtalene for disse legemidlene.

Beslutningen om å behandle pediatriske pasienter bør basere seg på en nøye vurdering av individuelle pasientbehov og med referanse til nåværende retningslinjer for behandling av pediatriske pasienter, inkludert verdien av histologisk informasjon ved baseline. Fordelene ved langvarig virologisk suppresjon ved vedvarende behandling må veies opp mot risikoene ved forlenget behandling, inkludert utvikling av resistent hepatitt B-virus og usikkerhetene i forbindelse med langsiktig påvirkning på ben og renal toksisitet (se pkt. 4.4).

Serum-ALAT skal være vedvarende forhøyet i minst 6 måneder før behandling av pediatriske pasienter med dekompensert leversykdom som skyldes HBeAg-positiv kronisk hepatitt B; og i minst 12 måneder hos pasienter med HBeAg-negativ sykdom.

Behandlingsvarighet hos voksne og pediatriske pasienter med kronisk hepatitt B

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

- Hos HBeAg-positiv pasienter uten cirrhose bør behandlingen administreres i minst 12 måneder etter at HBe-serokonversjon (HBeAg-og HBV DNA-tap med anti-HBe-konstatering i to påfølgende serumprøver med minst 3–6 måneders mellomrom) er bekreftet, eller frem til HBs-serokonversjon eller tap av effekt (se pkt. 4.4). Serum-ALAT- og HBV DNA-nivåene bør følges opp regelmessig etter seponering av behandlingen, slik at forsinket virologisk tilbakefall kan oppdages.
- Hos HBeAg-negative pasienter uten cirrhose bør behandlingen minst administreres frem til HBs-serokonversjon eller tap av effekt. Seponering av behandlingen kan også vurderes etter at stabil virologisk suppresjon er oppnådd (dvs. i minst 3 år) forutsatt at serum-ALAT og HBV-DNA-nivåene følges opp regelmessig etter seponering av behandlingen, slik at forsinket virologisk tilbakefall kan oppdages. Ved forlenget behandling i mer enn 2 år anbefales regelmessig revurdering for å kontrollere at en fortsettelse av den valgte behandlingen fortsatt er egnet for pasienten.

Hos voksne pasienter med dekompensert leversykdom eller cirrhose anbefales det å ikke avbryte behandlingen.

Glemt dose

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Voksne

Det finnes begrensede data om tenofovirdisoprosils sikkerhet og effekt hos voksne pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min), og sikkerhetsdata over lang tid for mildt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min) er ikke evaluert. Derfor skal tenofovirdisoprosil bare brukes hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon dersom de mulige fordelene ved behandlingen anses for å veie opp for de mulige risikoene. Det anbefales å justere dosering ved bruk av tenofovirdisoprosil 33 mg/g granulater for pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Mildt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min)

Begrensede data fra kliniske studier støtter dosering én gang daglig med 245 mg tenofovirdisoprosil, tilsvarende 7,5 skjeer med granulat, hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon.

Justering av den daglige dosen av tenofovirdisoprosil 33 mg/g granulat anbefales hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-49 ml/min) eller alvorlig (kreatininclearance < 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon basert på modellering av farmakokinetiske enkelt-dosedata hos hiv-negative og ikke-HBV-infiserte forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, inkludert nyresykdom i siste stadium (som krever hemodialyse). Disse farmakokinetiske modelleringsdataene er ikke bekreftet i kliniske studier. Derfor må den kliniske responsen på behandlingen og nyrefunksjonen overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

Administrering av 132 mg (4 skjeer) med tenofovirdisoprosil 33 mg/g granulat én gang daglig anbefales.

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

For pasienter med kreatininclearance på 20-29 ml/min: Administrering av 65 mg (2 skjeer) med tenofovirdisoprosil 33 mg/g granulat én gang daglig anbefales.

For pasienter med kreatininclearance på 10-19 ml/min: Administrering av 33 mg (1 skje) med tenofovirdisoprosil 33 mg/g granulat én gang daglig anbefales.

Hemodialysepasienter: 16,5 mg (0,5 skje) tenofovirdisoprosil 33 mg/g granulat kan administreres etter at hver 4-timers hemodialyseøkt er fullført.

Disse dosejusteringene er ikke bekreftet i kliniske studier. Derfor må den kliniske responsen på behandlingen og nyrefunksjonen overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

Pediatrike pasienter

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av tenofovirdisoprosil hos hiv-1-infiserte barn eller barn med kronisk hepatitt B under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Viread granulat bør måles opp med måleskjeen som medfølger. Én strøken skje gir 1 g granulat som inneholder 33 mg tenofovirdisoprosil. Viread granulat bør blandes ut i en beholder med myk mat som ikke krever tygging, for eksempel yoghurt, eplemos eller barnemat. Det trengs én spiseskje (15 ml) med myk mat per strøken skje med granulat. Hele blandingen bør svelges umiddelbart. Viread granulat må ikke blandes med væsker.

Viread skal tas oralt én gang per dag, samtidig med mat.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

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

Hepatitt B

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

Samtidig administrering av andre legemidler

- Viread bør ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil eller tenofoviralafenamid.
- Viread bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.
- Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Trippelterapi med nukleosider/nukleotider

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

Nyre- og benefekter i den voksne populasjonen

Nyreeffekter

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

Nyreovervåking

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

Nyrebehandling

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

Samtidig administrasjon og risiko for renal toksisitet

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

Tilfeller av akutt nyresvikt etter start av en høy dose eller flere ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med tenofovirdisoproksil og med

risikofaktorer for nyredysfunksjon. Dersom tenofoviridisoprosil administreres samtidig med et NSAID, bør nyrefunksjonen overvåkes tilstrekkelig.

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Det finnes begrensede data om tenofoviridisoprosils sikkerhet og effekt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Derfor skal tenofoviridisoprosil bare brukes dersom de mulige fordelene ved behandlingen anses for å veie opp for de mulige risikoene. Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min) må den daglige dosen justeres, og nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2).

Beneffekter

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

Redusert benmineralitet (BMD) er observert med tenofoviridisoprosil i randomiserte kontrollerte kliniske studier som varte i opptil 144 uker hos hiv- eller HBV-infiserte pasienter (se pkt. 4.8 og 5.1). Disse reduksjonene i BMD ble generelt bedre etter seponering av behandlingen.

I andre studier (prospektive studier og tverrsnittstudier) ble de mest uttalte reduksjonene i BMD sett hos pasienter som ble behandlet med tenofoviridisoprosil som del av et regime som inneholdt en forsterket proteasehemmer.

I lys av benmisdannelsene forbundet med tenofoviridisoprosil og begrensningene i langsiktige data vedrørende hvilken påvirkning tenofoviridisoprosil har på benhelsen og risiko for frakturer, bør alternative behandlingsregimer vurderes for pasienter med osteoporose eller med en historikk med benfrakturer.

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

Nyre- og benefekter i den pediatriiske populasjonen

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

Nyreeffekter

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

Nyreovervåking

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

Nyrebehandling

Hvis serumfosfatnivået er bekreftet å være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos en pediatrisk pasient som får tenofovirdisoprosil, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis nyremisdannelser mistenkes eller oppdages, bør en undersøkelse hos nefrolog gjennomføres for vurdering av avbrudd i behandlingen med tenofovirdisoprosil. Avbryting av behandling med tenofovirdisoprosil bør også vurderes i tilfeller med progressiv nedsettelse av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

Samtidig administrasjon og risiko for renal toksisitet

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Benefeffekter

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

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

Leversykdommer

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

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

Forverring av hepatitt

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

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

behandlingen av hepatitt B. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å seponere behandlingen, ettersom forverring av hepatitt etter seponert behandling kan føre til hepatisk dekompensasjon.

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

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

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

Bruk med visse antivirale midler mot hepatitt C

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

Vekt og metabolske parametre

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

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Osteonekrose

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

Eldre

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

Viread granulater inneholder mannitol, som kan ha en mild avførende effekt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

Samtidig bruk er ikke anbefalt

Viread bør ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofovirdisoprosil eller tenofoviralafenamid.

Viread bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.

Didanosin

Samtidig administrasjon av tenofovirdisoprosil og didanosin er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og tabell 2).

Legemidler som elimineres via nyrene

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

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

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

Andre interaksjoner

Interaksjoner mellom tenofovirdisoproksil og andre legemidler er angitt i tabell 2 nedenfor (økning er indikert med "↑", reduksjon er indikert med "↓", ingen endring er indikert med "↔", to ganger daglig er indikert med "b.i.d.", og én gang daglig er indikert med "q.d.").

Tabell 2: Interaksjoner mellom tenofovirdisoproksil og andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
Proteasehemmere		
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 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potencere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ingen signifikant effekt på lopinavir/ritonavir PK-parametrer. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potencere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Ingen signifikant effekt på darunavir/ritonavir PK-parametrer. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potencere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil
NRTier		
Didanosin	Samtidig administrering av tenofoviridisoprosil og didanosin fører til en 40-60 % økning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administrering av tenofoviridisoprosil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4). Økt systemisk eksponering for didanosin kan øke risikoen for didanosinrelaterte bivirkninger. Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktatacidose, noen ganger dødelig. Samtidig administrasjon av tenofoviridisoprosil og didanosin i en dose på 400 mg daglig har vært assosiert med en betydelig reduksjon i CD4-celleantallet, muligens på grunn av en intracellulær interaksjon som øker fosforylert (dvs. aktiv) didanosin. En lavere dose på 250 mg didanosin administrert samtidig med tenofoviridisoprosil har vært assosiert med rapporter om høy forekomst av virologisk svikt innen flere testede kombinasjoner for behandling av hiv-1-infeksjon.
Adefovirdipivoksil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviridisoprosil bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil (se pkt. 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner når tenofoviridisoprosil ble administrert samtidig med entecavir.

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoproksil
Antivirale midler mot hepatitt C-virus		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ tenofoviridisoproksil (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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoproksil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ tenofovirdisoproksil (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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/ tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/ tenofovirdisoproksil (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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: 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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %	Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz er forventet å redusere plasmakonsentrasjonene av velpatasvir. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir med regimer som inneholder efavirenz anbefales ikke.

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproksil (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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoprosil
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A 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}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

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

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

² Den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir.

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

Studier utført med andre legemidler

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

Amming

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

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

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

Bivirkningstabell

Vurderingen av bivirkninger for tenofovirdisoprosil er basert på sikkerhetsdata fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring. Alle bivirkninger presenteres i tabell 3.

Hiv-1 kliniske studier: Vurderingen av bivirkninger fra hiv-1 kliniske studiedata er basert på erfaringer fra to studier der 653 tidligere behandlede voksne pasienter fikk behandling med tenofovirdisoprosil (n = 443) eller placebo (n = 210) i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler i 24 uker og også en dobbelblindet sammenlignende kontrollert studie der 600 behandlingsnaive voksne pasienter fikk behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 299) eller stavudin (n = 301) i kombinasjon med lamivudin og efavirenz i 144 uker.

Hepatitt B kliniske studier: Vurderingen av bivirkninger fra HBV kliniske studiedata er hovedsaklig basert på erfaringer fra to dobbelblindede sammenlignende kontrollerte studier der 641 voksne pasienter med kronisk hepatitt B og kompensert leversykdom fikk behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg daglig (n = 426) eller adefovirdipivoksil 10 mg daglig (n = 215) i 48 uker. Bivirkningene sett med fortsatt behandling i 384 uker var samsvarende med sikkerhetsprofilen til tenofovirdisoprosil. Etter en innledende nedgang på om lag -4,9 ml/min (ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen) eller -3,9 ml/min/1,73 m² (ved bruk av MDRD [*modification of diet*

in renal disease]-formelen) etter de 4 første ukene av behandlingen, var den årlige nedgangen i nyrefunksjon fra baseline, rapportert hos pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil, på -1,41 ml/min per år (ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen) og -0,74 ml/min/1,73 m² per år (ved bruk av MDRD-formelen).

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

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

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

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

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

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

Tabell 3: Tabulert oppsummering av bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil basert på erfaring fra kliniske studier og etter markedsføring

Frekvens	Tenofoviridisoprosil
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	hypofosfatemi ¹
Mindre vanlige:	hypokalemi ¹
Sjeldne:	laktatacidose
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	svimmelhet
Vanlige:	hodepine
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	diaré, oppkast, kvalme
Vanlige:	abdominalmerter, abdominal distensjon, flatulens
Mindre vanlige:	pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	
Vanlige:	forhøyede transaminaser
Sjeldne:	leversteatose, hepatitt

Frekvens	Tenofovirdisoprosil
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Svært vanlige:	utslett
Sjeldne:	angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Vanlige:	redusert benmineraltetthet ³
Mindre vanlige:	rabdomyolyse ¹ , muskelsvakhet ¹
Sjeldne:	osteomalasi (manifestert som bensmerter og som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd) ^{1, 2} , myopati ¹
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	
Mindre vanlige:	økt kreatinin, proksimal renal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom)
Sjeldne:	akutt nyresvikt, nyresvikt, akutt tubulær nekrose, nefritt (inkludert akutt interstitiell nefritt) ² , nefrogen diabetes insipidus
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Svært vanlige:	asteni
Vanlige:	utmattelse (fatigue)

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

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

³ Frekvensen av denne bivirkningen ble estimert basert på sikkerhetsdata fra ulike kliniske studier med TDF hos HBV-infiserte pasienter. Se også pkt. 4.4 og 5.1.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hiv-1 og hepatitt B:

Nedsatt nyrefunksjon

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

Laktatacidose

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

Hiv-1:

Metabolske parametre

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Osteonekrose

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

Hepatitt B:

Forverring av hepatitt under behandling

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

Forverring av hepatitt etter seponering av behandling

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

Pediatrik populasjon

Hiv-1

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

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

I studien GS-US-104-0352 seponerte åtte av 89 pediatriske pasienter (9,0 %) som ble eksponert for tenofovirdisoprosil (median eksponering for tenofovirdisoprosil 331 uker) studielegemidlet på grunn av nyrebivirkninger. Fem forsøkspersoner (5,6 %) hadde laboratoriefunn som var klinisk forenlige med proksimal renal tubulopati, hvorav fire seponerte behandling med tenofovirdisoprosil. Syv pasienter hadde estimerte verdier for glomerulær filtrasjonsrate (GFR) på mellom 70 og 90 ml/min/1,73 m². Av disse opplevde tre pasienter en klinisk relevant nedgang i estimert GFR, som ble forbedret etter seponering av tenofovirdisoprosil.

Kronisk hepatitt B

Vurderingen av bivirkninger er basert på en randomisert studie (studie GS-US-174-0115) hos 106 pasienter i ungdomsalderen (i alderen 12 til < 18 år) med kronisk hepatitt B som fikk behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uker og en randomisert studie (Study GS-US-174-0144) hos 89 pasienter med kronisk hepatitt B (2 til < 12 år) som fikk behandling med tenofovirdisoprosil (n = 60) eller placebo (n = 29) i 48 uker. Bivirkningene som ble observert hos pasienter i ungdomsalderen som fikk behandling med tenofovirdisoprosil, var samsvarende med de som ble observert i kliniske studier av tenofovirdisoprosil hos voksne (se pkt. 4.8 *Bivirkningstabell* og 5.1).

Reduksjon av BMD er observert hos HBV-infiserte pediatriske pasienter 2 til < 18 år). BMD Z-scorene hos pasienter som fikk tenofovirdisoprosil ble observert som lavere enn hos pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

Andre spesielle populasjoner

Eldre

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ettersom tenofovirdisoproksil kan føre til renal toksisitet, anbefales nøye overvåkning av nyrefunksjonen hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon som behandles med Viread (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Bruk av tenofovirdisoproksil er ikke anbefalt hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

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

Data vedrørende hiv

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

I studien GS-99-907 ble 550 tidligere behandlede, voksne pasienter behandlet med placebo eller tenofoviridisoprosil 245 mg i 24 uker. Gjennomsnittlig utgangspunkt for CD4-tall var 427 celler/mm³, gjennomsnittlig utgangspunkt for plasma hiv-1 RNA var 3,4 log₁₀ kopier/ml (78 % av pasientene hadde en virusmengde på < 5000 kopier/ml) og gjennomsnittlig varighet av tidligere hiv-behandling var 5,4 år. Genotypisk utgangspunkts-analyse av hiv-isolater fra 253 pasienter viste at 94 % av pasientene hadde hiv-1 resistensmutasjoner assosiert med nukleosid revers transkriptasehemmere, 58 % hadde mutasjoner assosiert med proteasehemmere og 48 % hadde mutasjoner assosiert med ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere.

Ved uke 24 var de tidsjusterte gjennomsnittlige endringene fra utgangspunktet i log₁₀ plasma hiv-1 RNA-nivåene (DAVG₂₄) -0,03 log₁₀ kopier/ml og -0,61 log₁₀ kopier/ml for placebo- og tenofoviridisoprosil 245 mg mottakerne (p < 0,0001). En statistisk signifikant forskjell til fordel for tenofoviridisoprosil 245 mg ble sett i den tidsjusterte gjennomsnittlige endringen fra utgangspunktet ved uke 24 (DAVG₂₄) for CD4-tallet (+13 celler/mm³ for tenofoviridisoprosil 245 mg mot -11 celler/mm³ for placebo, p-verdi = 0,0008). Den antivirale responsen til tenofoviridisoprosil holdt i 48 uker (DAVG₄₈ var -0,57 log₁₀ kopier/ml og andelen av pasientene med hiv-1 RNA under 400 eller 50 kopier/ml var henholdsvis 41 % og 18 %). Åtte (2 %) pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil 245 mg utviklet K65R-mutasjonen i løpet av de første 48 ukene.

Den dobbeltblindete, aktivt kontrollerte fasen av GS-99-903-studien over 144 uker vurderte effekten og sikkerheten til tenofoviridisoprosil 245 mg mot stavudin brukt sammen med lamivudin og efavirenz hos hiv-1-infiserte, voksne pasienter som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling. Gjennomsnittlig utgangspunkt for CD4-celleantall var 279 celler/mm³, gjennomsnittlig utgangspunkt for plasma hiv-1 RNA var 4,91 log₁₀ kopier/ml, 19 % av pasientene hadde symptomatisk hiv-1-infeksjon og 18 % hadde AIDS. Pasientene ble stratifisert etter utgangspunkt for hiv-1 RNA- og CD4-tall. Førtitre prosent av pasientene hadde i utgangspunktet en virusmengde på > 100 000 kopier/ml og 39 % hadde CD4-celleantall < 200 celler/ml.

Ved intent-to-treat analyse (manglende data og forandringer i antiretroviral terapi betraktes som svikt) var andelen pasienter med hiv-1 RNA under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml i uke 48 av behandlingen henholdsvis 80 % og 76 % i tenofoviridisoprosil 245 mg-grenen, sammenlignet med 84 % og 80 % i stavudin-grenen. I uke 144 var andelen av pasienter med hiv-1 RNA under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml henholdsvis 71 % og 68 % i tenofoviridisoprosil 245 mg-grenen, sammenlignet med 64 % og 63 % i stavudin-grenen.

Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for hiv-1 RNA- og CD4-tall i uke 48 av behandlingen var tilsvarende i begge behandlingsgrupper (-3,09 og -3,09 log₁₀ kopier/ml; +169 og 167 celler/mm³ i henholdsvis tenofoviridisoprosil 245 mg- og stavudin-gruppene). I uke 144 av behandlingen var den gjennomsnittlige endringen fra utgangspunktet tilsvarende i begge behandlingsgrupper (-3,07 og -3,03 log₁₀ kopier/ml; +263 og +283 celler/mm³ i henholdsvis tenofoviridisoprosil 245 mg- og stavudin-gruppene). En konsistent behandlingsrespons på tenofoviridisoprosil 245 mg ble sett uavhengig av utgangspunktet for hiv-1 RNA- og CD4-tall.

K65R-mutasjonen oppstod i en noe høyere prosentandel av pasientene i tenofoviridisoprosilgruppen enn den aktive kontrollgruppen (2,7 % mot 0,7 %). Efavirenz- eller lamivudinresistens kom enten forut for eller samtidig med utviklingen av K65R i alle tilfellene. Åtte pasienter hadde hiv som

uttrykte K65R i tenofovirdisoprosil 245 mg-grenen, 7 av disse oppstod i løpet av de første 48 ukene av behandlingen og den siste i uke 96. Det ble ikke observert noen videre K65R-utvikling fram til uke 144. Én pasient i tenofovirdisoprosil-grenen utviklet K70E-substitusjon i viruset. Verken på grunnlag av genotypiske eller fenotypiske analyser var det tegn på andre resistensveier for tenofovir.

Data vedrørende HBV

HBV antiviral aktivitet in vitro: Tenovirs antivirale aktivitet *in vitro* mot HBV ble vurdert i cellelinjen HepG2 2.2.15. EC₅₀ verdiene for tenofovir lå innenfor et område på 0,14 til 1,5 µmol/l, med CC₅₀ (50 % cytotoxisk konsentrasjon) verdier på > 100 µmol/l.

Resistens: Det er ikke identifisert HBV-mutasjoner assosiert med resistens overfor tenofovirdisoprosil (se Klinisk effekt og sikkerhet). I cellebaserte analyser viste HBV-stammer som uttrykker rtV173L-, rtL180M- og rtM204I/V-mutasjoner assosiert med resistens overfor lamivudin og telbivudin, en følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 0,7 til 3,4 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. HBV-stammer som uttrykker rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V og rtM250V-mutasjoner assosiert med resistens overfor entecavir, viste følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 0,6 til 6,9 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. HBV-stammer som uttrykker de adefovirassosierte resistensmutasjonene rtA181V og rtN236T viste følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 2,9 til 10 ganger det som er tilfelle for virus av vill type. Virus som inneholdt rtA181T-mutasjonen, forble følsomme for tenofovir med EC₅₀ verdier som var 1,5 ganger høyere enn for virus av vill type.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

Resultatene over et tidsrom på 48 uker fra to randomiserte, dobbelblindede fase 3 studier som sammenligner tenofovirdisoprosil med adefovirdipivoksil hos voksne pasienter med kompensert leversykdom, presenteres i tabell 4 nedenfor. Studien GS-US-174-0103 ble gjennomført hos 266 (randomiserte og behandlede) pasienter som var HBeAg-positive, mens studien GS-US-174-0102 ble gjennomført hos 375 (randomiserte og behandlede) pasienter som var HBeAg-negative og HBeAb-positive.

I begge disse studiene var tenofovirdisoprosil signifikant bedre enn adefovirdipivoksil med hensyn til det primære endepunktet som var komplett respons (definert som HBV DNA-nivåer på < 400 kopier/ml og Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose). Behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg var også assosiert med signifikant større andeler av pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml, sammenlignet med behandling med adefovirdipivoksil 10 mg. Begge behandlingene ga lignende resultater med hensyn til histologisk respons (definert som Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose) i uke 48 (se tabell 4 nedenfor).

I studien GS-US-174-0103 hadde en signifikant større andel av pasientene i tenofovirdisoprosilgruppen enn i adefovirdipivoksil-gruppen normalisert ALAT og oppnådde HBsAg-tap i uke 48 (se tabell 4 nedenfor).

Tabell 4: Effektparametre hos kompenserte HBeAg-negative og HBeAg-positive pasienter i uke 48

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

* p-verdi mot adefovirdipivoksil < 0,05.

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

^b Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose.

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

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

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

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

Responser på behandlingen med tenofoviridisoprosil var sammenlignbart hos nukleosid-erfarne (n = 51) og nukleosid-naive (n = 375) pasienter og hos pasienter med normal ALAT (n = 21) og abnormal ALAT (n = 405) ved utgangspunktet når studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 ble kombinert. Av de 51 nukleosid-erfarne pasientene var 49 tidligere blitt behandlet med lamivudin. 73 % av de nukleosid-erfarne og 69 % av de nukleosid-naive pasientene oppnådde komplett respons på behandlingen; 90 % av de nukleosid-erfarne og 88 % av de nukleosid-naive pasientene oppnådde HBV DNA-hemming på < 400 kopier/ml. Alle pasientene med normal ALAT ved utgangspunktet og 88 % av pasientene med abnormal ALAT ved utgangspunktet oppnådde HBV DNA-hemming på < 400 kopier/ml.

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

I studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103, etter å ha mottatt dobbel-blindet behandling i 48 uker (enten tenofoviridisoprosil 245 mg eller adefovirdipivoksil 10 mg), byttet pasientene, uten behandlingsavbrudd, til åpen behandling med tenofoviridisoprosil. I studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 fortsatte henholdsvis 77 % og 61 % av pasientene i studien til uke 384. Ved uke 96, 144, 192, 240, 288 og 384 ble viral hemming, biokjemiske og serologiske responser vedlikeholdt med fortsatt behandling med tenofoviridisoprosil (se tabell 5 og 6 nedenfor).

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

	Studie 174-0102 (HBeAg-negative)											
Parameter ^a	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg n = 125					
Uke	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normalisert ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologi (%) HBeAg- tap/sero- konversjon	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg- tap/sero- konversjon	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 Basert på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Pasienter som avbrøt studiet når som helst før uke 384 grunnet et protokolldefinert endepunkt, samt de som fullførte uke 384 er inkludert i nevneren.

^b 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 48 uker åpen behandling.

^c 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 48 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

^e 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 96 uker åpen behandling.

^f 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^g 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 144 uker åpen behandling.

^h 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 144 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

ⁱ 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 192 uker åpen behandling.

^j 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

^l 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 240 uker åpen behandling.

^m 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 240 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

^o 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 336 uker åpen behandling.

^p 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 336 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

Tabell 6: Effektparametre hos kompenserte HBeAg-positive pasienter i uke 96, 144, 192, 240, 288 og 384, åpen behandling

	Studie 174-0103 (HBeAg-positive)											
Parameter ^a	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg n = 90					
Uke	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 kopier/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normalisert ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologi (%) HBeAg- tap/sero- konversjon	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg- tap/sero- konversjon	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 Basert på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Pasienter som avbrøt studiet når som helst før uke 384 grunnet et protokolldefinert endepunkt, samt de som fullførte uke 384 er inkludert i nevneren.

^b 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 48 uker åpen behandling.

^c 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 48 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

^e 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 96 uker åpen behandling.

^f 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^g Tallene som fremlegges, er kumulative prosenter basert på en Kaplan Meier-analyse, inklusive data som ble samlet inn etter tilføyelse av emtricitabin til åpen behandling med tenofoviridisoprosil (KM-ITT).

^h 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 144 uker åpen behandling.

ⁱ 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 144 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^j 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 192 uker åpen behandling.

^k 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

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

^m 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 240 uker åpen behandling.

ⁿ 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 240 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^o 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 336 uker åpen behandling.

^p 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 336 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

Kombinerte data fra leverbiopsi i utgangspunktet og i uke 240 var tilgjengelig for 331/489 pasienter som forble i studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 i uke 240 (se tabell 7 nedenfor). 95 % (225/237) av pasientene uten cirrhose i utgangspunktet og 99 % (93/94) av pasientene med cirrhose i utgangspunktet hadde enten ingen forandring eller en forbedring av fibrose (Ishak fibrose-score). Av de 94 pasientene med cirrhose i utgangspunktet (Ishak fibrose-score: 5 - 6), opplevde 26 % (24) ingen forandring i Ishak fibrose-score og 72 % (68) opplevde regresjon av cirrhose i uke 240 med en reduksjon i Ishak fibrose-score på minst 2 poeng.

Tabell 7: Histologisk respons (%) hos kompenserte HBeAg-negative og HBeAg-positive pasienter i uke 240, sammenlignet med utgangspunktet

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

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

^b Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring i Knodell-fibrose-score.

^c 48 uker dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av opptil 192 uker åpen behandling.

^d 48 uker dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av opptil 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

Erfaringer hos pasienter med samtidig infeksjon med hiv og tidligere erfaring med lamivudin

I en randomisert, 48-ukers dobbeltblindet, kontrollert studie av tenofoviridisoprosil 245 mg hos voksne pasienter som samtidig var infisert med hiv-1 og kronisk hepatitt B, uten tidligere erfaring med lamivudin (studie ACTG 5127), var gjennomsnittlige HBV DNA-nivåer i serum ved utgangspunktet hos pasienter som var randomisert til tenofovirgrenen, 9,45 log₁₀ kopier/ml (n = 27). Behandling med tenofoviridisoprosil 245 mg var assosiert med en gjennomsnittlig endring av HBV DNA i serum fra utgangspunktet, hos pasienter som det fantes 48 ukers data for, på -5,74 log₁₀ kopier/ml (n = 18). I tillegg hadde 61 % av pasientene normal ALAT i uke 48.

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

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

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

Studie GS-US-174-0108 er en randomisert, dobbeltblindet, aktiv kontrollert studie som evaluerer sikkerheten og effekten til tenofoviridisoprosil (n = 45), emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil (n = 45) og entecavir (n = 22) hos pasienter med dekompensert leversykdom. I grenen som fikk behandling med tenofoviridisoprosil, hadde pasientene en gjennomsnittlig CPT-score på 7,2, gjennomsnittlig HBV DNA på 5,8 log₁₀ kopier/ml og gjennomsnittlig ALAT i serum på 61 E/l ved utgangspunktet. 42 % (19/45) av pasientene hadde minst 6 måneder tidligere erfaring med lamivudin, 20 % (9/45) av pasientene hadde tidligere erfaring med adefovirdipivoksil, og 9 av 45 pasienter (20 %) hadde resistensmutasjoner overfor lamivudin og/eller adefovirdipivoksil ved utgangspunktet. De ko-primære sikkerhetsendepunktene var seponering på grunn av en bivirkning og bekreftet økning av serumkreatinin ≥ 0,5 mg/dl eller bekreftet serumfosfat på < 2 mg/dl.

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

Generelt er dataene fra denne studien for begrensede til å kunne trekke noen definitive konklusjoner om sammenligningen av emtricitabin pluss tenofovirdisoproksil *versus* tenofovirdisoproksil (se tabell 8 nedenfor).

Tabell 8: Parametere for sikkerhet og effekt hos dekompenserte pasienter ved uke 48

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

^a p-verdi som sammenligner kombinert gren som inneholder tenofovir med entecavir-grenen = 0,622,

^b p-verdi som sammenligner kombinert gren som inneholder tenofovir med entecavir-grenen = 1,000.

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

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

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

Effekten og sikkerheten til 245 mg tenofovirdisoproksil har blitt evaluert i en randomisert, dobbelblindet studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter (n = 280) med kompensert leversykdom, viremi (HBV DNA ≥ 1000 IE/ml) og genotypisk påvist lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rtL180M). Bare fem pasienter hadde adefovirassosierte resistensmutasjoner i utgangspunktet. Ethundreogførtien og 139 voksne pasienter ble randomisert til en behandlingsgren med hhv. tenofovirdisoproksil og emtricitabin pluss tenofovirdisoproksil. Demografiske forhold var i utgangspunktet tilsvarende for de to behandlingsgrenene: I utgangspunktet var 52,5 % av pasientene HBeAg-negative, 47,5 % var HBeAg-positive, gjennomsnittlig HBV DNA-nivå var 6,5 log₁₀ kopier/ml, og gjennomsnittlig ALAT var 79 E/l.

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

Klinisk resistens

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

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

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

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

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

og uke 192 (n = 8). Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil i disse isolatene.

I en pediatrik studie (GS-US-174-0144) var genotypiske data fra parede HBV-isolater fra pasienter som fikk blindet tenofoviridisoprosil, fra utgangspunktet og under behandling, tilgjengelige for 9 av 10 pasienter i uke 48 med plasma HBV DNA > 400 kopier/ml. Genotypedata fra parede HBV-isolater fra utgangspunktet og under behandling fra pasienter som byttet til åpen behandling med tenofoviridisoprosil fra blindet tenofoviridisoprosil (tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppe) eller fra placebo (placebo-tenofoviridisoprosil-gruppe) etter minst 48 uker blindet behandling var tilgjengelige for 12 av 16 pasienter i uke 96, 4 av 6 pasienter i uke 144 og 4 av 4 pasienter i uke 192 med HBV DNA > 400 kopier/ml. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil i disse isolatene i uke 48, 96, 144 eller 192.

Pediatrik populasjon

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

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

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

Reduksjon av BMD er rapportert hos pediatriske pasienter. Hos pasienter som fikk behandling med tenofoviridisoprosil, eller stavudin eller zidovudin, var gjennomsnittlig BMD Z-score for ryggraden i korsryggen -1,034 og -0,498, og gjennomsnittlig BMD Z-score for hele kroppen var henholdsvis -0,471 og -0,386 i utgangspunktet. Gjennomsnittlige endringer ved uke 48 (slutten av randomisert fase) var 0,032 og 0,087 BMD Z-score for ryggraden i korsryggen, og -0,184 og -0,027 BMD Z-score for hele kroppen for gruppene som fikk henholdsvis tenofoviridisoprosil og stavudin eller zidovudin. Gjennomsnittlig forekomst av benøkning i ryggraden i korsryggen ved 48 uker var lik i gruppene som fikk tenofoviridisoprosil og stavudin eller zidovudin. Total økning for hele kroppen var mindre i gruppen som fikk tenofoviridisoprosil sammenlignet med gruppen som fikk stavudin eller zidovudin. En forsøksperson som ble behandlet med tenofoviridisoprosil og ingen forsøkspersoner som ble behandlet med stavudin eller zidovudin opplevde signifikant (> 4 %) BMD-tap i ryggraden i korsryggen ved 48 uker. Blant 64 forsøkspersoner som fikk behandling med tenofoviridisoprosil i

96 uker, avtok BMD Z-scorene med -0,012 for ryggraden i korsryggen og -0,338 for hele kroppen. BMD Z-score ble ikke justert i henhold til høyde og vekt.

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

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

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

Data vedrørende benmineraltetthet (BMD) fra studie GS-US-174-0115 er oppsummert i tabell 9:

Tabell 9: Evaluering av benmineraltetthet ved baseline, uke 72 og 192

	Baseline		Uke 72		Uke 192	
	Tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil	PLB-tenofovir-disoproksil	Tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil	PLB-tenofovir-disoproksil	Tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil	PLB-tenofovir-disoproksil
Ryggrad i korsryggen gj.sn. (SD) BMD Z-score ^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)

	Baseline		Uke 72		Uke 192	
	Tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil	PLB-tenofovir-disoproksil	Tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil	PLB-tenofovir-disoproksil	Tenofovir-disoproksil-tenofovir-disoproksil	PLB-tenofovir-disoproksil
Ryggrad i korsryggen gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Helkroppss gj.sn. (SD) BMD Z-score ^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)
Helkroppss gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ryggrad i korsryggen BMD ved minst 6 % reduksjon ^b	NA	NA	1,9 % (1 pasient)	0 %	3,8 % (2 pasienter)	3,7 % (2 pasienter)
Helkroppss BMD ved minst 6 % reduksjon ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 pasient)
Ryggrad i korsryggen BMD gj.sn. % økning	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Helkroppss BMD gj.sn. % økning	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = Ikke relevant

^a BMD Z-score ikke justert for høyde og vekt

^b Primært sikkerhetsendepunkt til og med uke 72

I studie GS-US-174-0144 ble 89 HBeAg-negative og - positive pasienter fra 2 til < 12 år med kronisk hepatitt B behandlet med tenofovirdisoproksil 6,5 mg/kg opptil en maksimum dose på 245 mg (n = 60) eller placebo (n = 29) én gang daglig i 48 uker. Pasientene må ha vært naive overfor tenofovirdisoproksil med HBV DNA > 10⁵ kopier/ml (~ 4,2 log₁₀ IE/ml) og ALAT > 1,5 × øvre grense av normal (ULN) ved screening. Ved uke 48 hadde totalt 77 % (46/60) av pasientene i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproksil og 7 % (2/29) av pasientene i placebogruppen HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml). Sekstiseks prosent (38/58) av pasientene i gruppen med tenofovirdisoproksil hadde normalisert ALAT ved uke 48 sammenlignet med 15 % (4/27) i placebogruppe. Femogtyve prosent (14/56) av pasientene i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproksil og 24 % (7/29) av pasientene i placebogruppen oppnådde HBeAG serokonversjon i uke 48.

Respons på behandling med tenofovirdisoproksil var sammenlignbart i behandlingsnaive pasienter og behandlede subjekter hvor 76 % (38/50) av behandlingsnaive og 80 % (8/10) av behandlede pasienter oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48. Respons på behandling med tenofovirdisoproksil var sammenlignbar hos HBeAg-negative pasienter sammenlignet med de som var HBeAg-negative ved baseline med 77 % (43/56) HBeAg-positive og 75,0 % (3/4) HBeAg-negative pasienter som oppnådde achieving HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48. Distribusjonen av HBV-genotyper ved baseline var sammenlignbar mellom tenofovirdisoproksil- og placebo-gruppene. De fleste av pasientene var enten genotype C (43,8 %) eller D (41,6 %) med en lavere og lignende frekvens til genotype A og B (6,7 % hver). Kun 1 pasient randomisert til tenofovirdisoproksilgruppen var genotype E ved baseline. Generelt var behandlingsresponsen på tenofovirdisoproksil lignende for genotype A, B, C og E [75–100 % av pasientene oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48] med en lavere responsrate hos pasienter med genotype D-infeksjon (55 %).

Etter minst 48 uker med blindet randomisert behandling kunne hver pasient bytte til åpen tenofoviridisoprosilbehandling frem til uke 192. Etter uke 48 ble virologisk suppressjon opprettholdt for de som fikk dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av åpen behandling med tenofoviridisoprosil (tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppe): 83,3 % (50/60) av pasientene i tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 192. Blant pasientene som fikk placebo i den dobbeltblindede perioden, økte andelen pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml kraftig etter å ha mottatt åpen behandling med tenofoviridisoprosil (placebo-tenofoviridisoprosil-gruppe): 62,1 % (18/29) av pasientene i placebo-tenofoviridisoprosil-gruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml i uke 192. Andelen pasienter med ALAT-normalisering ved uke 192 i tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppen og placebo-tenofoviridisoprosil-gruppen var henholdsvis 79,3 % og 59,3 % (basert på sentrallaboratoriekriterier). Lignende prosentandeler av pasienter i tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppen og placebo-tenofoviridisoprosil-gruppen (henholdsvis 33,9 % og 34,5 %) hadde opplevd HBeAg-serokonversjon til uke 192. Ingen pasienter i noen av behandlingsgruppene hadde opplevd HBsAg-serokonversjon i uke 192. Behandlingsresponsrater på tenofoviridisoprosil i uke 192 ble opprettholdt for alle genotyper A, B og C (80–100 %) i tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppen. I uke 192 ble fortsatt en lavere responsrate observert hos personer med genotype D-infeksjon (77 %), men med en forbedring sammenlignet med resultater i 48 uker (55 %).

Data vedrørende benmineraltetthet (BMD) fra studie GS-US-1714-0144 er oppsummert i tabell 10:

Tabell 10: Vurdering av benmineraltetthet (BMD) ved baseline, uke 48 og uke 192

	Baseline		Uke 48		Uke 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Korsryggs gj.sn. (SD) BMD Z-score	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Korsryggs gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z- score	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Helkropps gj.sn. (SD) BMD Z-score	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Helkropps gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z- score	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulativ forekomst > 4 % reduksjon fra baseline i korsryggs BMD ^a	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativ forekomst > 4 % reduksjon fra baseline i helkropps BMD ^a	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Gjennomsnittlig %- vis økning i korsryggs BMD	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Gjennomsnittlig %- vis økning i helkropps BMD	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = Ikke relevant

^a Ingen ytterligere pasienter hadde > 4 % BMD-reduksjoner etter uke 48

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

Absorpsjon

Etter oral administrering av tenofovirdisoprosil til hiv-infiserte pasienter absorberes tenofovirdisoprosil raskt og omdannes til tenofovir. Administrering av flere doser tenofovirdisoprosil under et måltid til hiv-infiserte pasienter resulterte i gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) tenofovir $C_{\max}$, AUC, og $C_{\min}$ verdier på hhv. 326 (36,6 %) ng/ml, 3324 (41,2 %) ng·time/ml og 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maksimum tenofovirkonsentrasjoner ble observert i serum i løpet av en time etter dosering hos fastende pasienter og i løpet av to timer hvis tatt sammen med mat. Den orale biotilgjengeligheten av tenofovir fra tenofovirdisoprosil hos fastende pasienter var omtrent 25 %. Administrering av tenofovirdisoprosil sammen med et måltid med høyt fettinnhold økte den orale biotilgjengeligheten, med en økning i tenofovirs AUC på omtrent 40 % og $C_{\max}$ på omtrent 14 %. Etter første dose med tenofovirdisoprosil hos pasienter som hadde spist, varierte median- $C_{\max}$ i serum fra 213 til 375 ng/ml. Administrering av tenofovirdisoprosil sammen med et lett måltid hadde imidlertid ingen signifikant effekt på farmakokinetikken av tenofovir.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Alder

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

Kjønn

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

Etnisk tilhørighet

Farmakokinetikkstudier er ikke utført i ulike etniske grupper.

Pediatrisk populasjon

Hiv-1: Tenofovirs steady-state farmakokinetikk ble evaluert hos 8 hiv-1-infiserte pasienter i ungdomsalderen (i en alder fra 12 til < 18 år) med en kroppsvekt på ≥ 35 kg og hos 23 hiv-1-infiserte barn i alderen 2 til < 12 år (se tabell 11 nedenfor). Oppnådd tenofovireksponering hos disse pediatriske pasientene som fikk daglige orale doser med tenofovirdisoprosil 245 mg eller 6,5 mg/kg kroppsvekt tenofovirdisoprosil opp til en maksimal dose på 245 mg var tilsvarende eksponeringer som ble oppnådd hos voksne som fikk én dose tenofovirdisoprosil 245 mg én gang daglig.

Tabell 11: Gjennomsnittlige ($\pm$ SD) farmakokinetiske parametre til tenofovir etter aldersgrupper for pediatriske pasienter

Dose og formulering	245 mg filmdrasjert tablett 12 til < 18 år (n = 8)	6,5 mg/kg granulat 2 til < 12 år (n = 23)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$0,38 \pm 0,13$	$0,24 \pm 0,13$
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$)	$3,39 \pm 1,22$	$2,59 \pm 1,06$

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

Tenofovireksponering hos HBV-infiserte pediatriske pasienter 2 til < 12 år som fikk en daglig oral dose tenofovirdisoprosil 6,5 mg/kg av kroppsvekten (tablett eller granulat) opptil en maksimumsdose på 245 mg, lignet eksponering oppnådd hos hiv-1-infiserte pediatriske pasienter 2 til < 12 år som fikk en daglig dose tenofovirdisoprosil 6,5 mg/kg opptil en maksimumsdose med tenofovirdisoprosil 245 mg.

Farmakokinetikkstudier er ikke utført hos barn under 2 år.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Farmakokinetisk modellering av enkeltdosedata hos hiv-negative og ikke-HBV-infiserte voksne forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon ble brukt for å bestemme den anbefalte dosen og doseringsintervallet for voksne forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Doser på 132 mg, 65 mg og 33 mg med tenofovirdisoproksil granulat én gang daglig anbefales for voksne pasienter med beregnet kreatininclearance (CrCl) på henholdsvis 30 til 49 ml/min, 20 til 29 ml/min og 10 til 19 ml/min. Selv om disse dosene ikke forventes nøyaktig å reproducere den farmakokinetiske profilen til tenofovir hos pasienter med normal nyrefunksjon som får tenofovirdisoproksil filmdrasjerte tabletter på 245 mg, anses de å representere den beste balansen for fordeler og risikoer for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med nyresykdom i siste stadium (*End Stage Renal Disease, ESRD*) (CrCl < 10 ml/min) som trenger hemodialyse, er en dose på 16,5 mg tenofovirdisoproksil etter fullført hemodialyse forutsagt å begrense den systemiske akkumuleringen av tenofovir til eksponeringer omkring dobbelt så mye som de som er observert hos pasienter med normal nyrefunksjon som får tenofovirdisoproksil filmdrasjerte tabletter på 245 mg. Denne doseringsanbefalingen balanserer behovet for å begrense legemiddelakkumulering mens det forsøkes å opprettholde tilstrekkelige tenofovirkonsentrasjoner i doseringsintervallet som tilsvarer bunnkonsentrasjoner som observeres hos pasienter med normal nyrefunksjon som får tenofovirdisoproksil filmdrasjerte tabletter på 245 mg.

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Intracellulær farmakokinetikk

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

Evaluerings av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Etylcellulose (E462)
Hydroksypropylcellulose (E463)
Mannitol (E421)
Silikondioksid (E551)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av høytetthets-polyetylen (HDPE) med barnesikret lukkeanordning av polypropylen. Boksen inneholder 60 g granulater og en måleskje.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/200/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. februar 2002

Dato for siste fornyelse: 14. desember 2011

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Tyskland

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viread 123 mg filmdrasjerte tabletter
tenofovirdisoproksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 123 mg tenofovirdisoproksil (som fumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter.
30 tabletter.

90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter.
90 (3 bokser med 30) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/200/004 30 filmdrasjerte tabletter.
EU/1/01/200/005 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter.

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Viread 123 mg [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. [Kun på ytre emballasje]

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Kun på ytre emballasje]

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viread 163 mg filmdrasjerte tabletter
tenofovirdisoproksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 163 mg tenofovirdisoproksil (som fumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter.
30 tabletter.

90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter.
90 (3 bokser med 30) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/200/006 30 filmdrasjerte tabletter.
EU/1/01/200/007 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter.

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Viread 163 mg [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. [Kun på ytre emballasje]

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Kun på ytre emballasje]

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viread 204 mg filmdrasjerte tabletter
tenofovirdisoproksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 204 mg tenofovirdisoproksil (som fumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter.
30 tabletter.

90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter.
90 (3 bokser med 30) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/200/008 30 filmdrasjerte tabletter.
EU/1/01/200/009 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter.

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Viread 204 mg [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. [Kun på ytre emballasje]

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Kun på ytre emballasje]

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viread 245 mg filmdrasjerte tabletter
tenofovirdisoproksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter.
30 tabletter.

90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter.
90 (3 bokser med 30) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/200/001 30 filmdrasjerte tabletter.
EU/1/01/200/002 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter.

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Viread 245 mg [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. [Kun på ytre emballasje]

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Kun på ytre emballasje]

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viread 33 mg/g granulat
tenofovirdisoprosil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver skje gir ett gram granulat som inneholder 33 mg tenofovirdisoprosil (som fumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder mannitol.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 g granulat.

Bruk med måleskjeen som medfølger.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/200/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Viread granulat [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. [Kun på ytre emballasje]

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

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Kun på ytre emballasje]

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Viread 123 mg filmdrasjerte tabletter tenofovirdisoproksil

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Viread er og hva det brukes mot

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

Viread 123 mg-tabletter brukes til behandling av hiv (humant immunsviktvirus)-infeksjon.

Viread 123 mg-tabletter skal brukes av barn. De egner seg kun for:

- **barn i alderen 6 til under 12 år**
- **som veier fra 17 kg til under 22 kg**
- **som allerede har blitt behandlet** med andre hiv-legemidler som ikke lenger er fullt ut effektive på grunn av resistensutvikling, eller som har forårsaket bivirkninger.

Viread 123 mg tabletter brukes også til behandling av kronisk hepatitt B, en infeksjon med HBV (hepatitt B-virus).

Viread 123 mg tabletter skal brukes av barn. De egner seg kun for:

- **barn i alderen 6 til under 12 år**
- **som veier fra 17 kg til under 22 kg**

Barnet ditt trenger ikke å ha hiv for å bli behandlet mot HBV med Viread.

Dette legemidlet helbreder ikke hiv-infeksjon. Mens barnet ditt tar Viread kan det fremdeles utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv-infeksjon. Barnet ditt kan også overføre HBV til andre, så det er viktig at du tar forholdsregler for å unngå å smitte andre.

2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Viread

Gi ikke Viread

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

→ Hvis dette gjelder barnet ditt, **informeer barnets lege omgående og ikke gi Viread.**

Advarsler og forsiktighetsregler

- Ved hiv er Viread 123 mg-tabletter kun egnet **før barn som allerede har blitt behandlet** med andre hiv-legemidler som ikke lenger er fullt ut effektive på grunn av resistensutvikling, eller som har forårsaket bivirkninger.
- **Sjekk ditt barns alder og vekt** for å se om Viread 123 mg-tabletter er egnet, se *Barn og ungdom*.

Viread reduserer ikke risikoen for å smitte andre med HBV gjennom seksuell kontakt eller blodsmitte. Du må fortsette å ta forholdsregler for å unngå dette.

Snakk med legen til barnet ditt eller apotek før du gir Viread.

- **Dersom barnet ditt har hatt nyresykdommer, eller hvis prøver har vist problemer med nyrene.** Viread bør ikke gis til barn som har eksisterende nyreproblem. Viread kan påvirke nyrene under behandling. Før barnet ditt begynner behandlingen kan legen til barnet ditt be om blodprøver for å vurdere nyrefunksjonen til barnet ditt. Legen til barnet ditt kan også be om blodprøver i løpet av behandlingen for å overvåke hvordan nyrene til barnet fungerer.

Viread tas ikke vanligvis sammen med andre legemidler som kan skade nyrene til barnet ditt (se *Andre legemidler og Viread*). Dersom dette er uunngåelig, vil legen overvåke nyrefunksjonen til barnet ditt én gang i uken.

- **Dersom barnet ditt har osteoporose,** har en historikk med benbrudd eller har benproblemer.

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

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

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

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

- **Informeer legen til barnet ditt dersom barnet ditt tidligere har hatt leversykdommer, inkludert hepatitt.** Pasienter med leversykdommer, inkludert kronisk hepatitt B eller C, som

behandles med antiretrovirale midler, har høyere risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverkomplikasjoner. Hvis barnet ditt har en hepatitt B-infeksjon, vil legen vurdere nøye hvilken behandling som er den beste for barnet. Hvis barnet ditt tidligere har hatt en leversykdom eller kronisk hepatitt B-infeksjon, kan det være nødvendig for legen å ta blodprøver for å overvåke leverfunksjonen til barnet ditt.

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

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

Barn og ungdom

Viread 123 mg-tabletter er **kun egnet** for:

- **Hiv-infiserte barn i alderen 6 til under 12 år som veier fra 17 kg til under 22 kg som allerede har blitt behandlet** med andre hiv-legemidler som ikke lenger er fullt ut effektive på grunn av resistensutvikling, eller som har forårsaket bivirkninger.
- **HBV-infiserte barn i alderen 6 til under 12 år som veier fra 17 kg til under 22 kg.**

Viread 123 mg-tabletter er **ikke** egnet for følgende grupper:

- **Ikke for** barn som veier under 17 kg eller over 22 kg. Kontakt lege dersom barnet ligger utenfor dette vektområdet
- **Ikke for** barn og ungdom under 6 år eller 12 år og over.

For dosering se pkt. 3, *Hvordan barnet ditt bruker Viread*.

Andre legemidler og Viread

Snakk med legen til barnet ditt eller apotek dersom det bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- **Ikke slutt å gi anti-hiv-legemidler** som legen har skrevet ut til barnet ditt når det starter med Viread dersom barnet ditt har både HBV og hiv.
- **Ikke gi Viread** hvis barnet ditt allerede tar andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil eller tenofoviralafenamid. Ikke gi Viread sammen med legemidler som inneholder adefovirdipivoksil (et legemiddel som brukes til å behandle kronisk hepatitt B).
- **Det er svært viktig å informere legen til barnet ditt dersom det bruker andre legemidler som kan skade nyrene.**

Disse omfatter:

- aminoglykosider, pentamidin eller vankomycin (mot bakteriell infeksjon),
- amfotericin B (mot soppinfeksjon),
- foscarnet, ganciklovir eller cidofovir (mot virusinfeksjon),
- interleukin-2 (behandling mot kreft),

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

Inntak av Viread sammen med mat og drikke

Gi Viread samtidig med mat (f.eks. et måltid eller et mellommåltid).

Graviditet og amming

Snakk med legen til barnet ditt eller apotek før barnet tar dette legemidlet dersom det er gravid eller ammer eller tror at det kan være gravid.

- **Hvis barnet ditt har tatt Viread** i løpet av svangerskapet, vil barnets lege be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge fosterets utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot hiv risikoen for bivirkninger.
- Hvis barnet ditt har HBV og spedbarnet hennes har fått forebyggende behandling mot hepatitt B-overføring ved fødselen, kan det være barnet ditt kan amme spedbarnet, men snakk først med barnets lege for å få mer informasjon.
- Mødre som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis barnet ditt ammer eller vurderer å amme, **snakk med barnets lege så snart som mulig**.

Kjøring og bruk av maskiner

Viread kan forårsake svimmelhet. Hvis barnet ditt føler seg svimmel når det bruker Viread, **må det ikke kjøre bil eller sykle** eller bruke verktøy eller maskiner.

Viread inneholder laktose

Snakk med legen til barnet ditt før du gir Viread. Dersom legen til barnet ditt har fortalt deg at barnet ditt har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte barnets lege før det tar dette legemidlet.

Viread inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan barnet ditt bruker Viread

Barnet ditt må alltid bruke dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt legen til barnet eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er:

- **Barn i alderen 6 til under 12 år som veier fra 17 kg til under 22 kg:**
1 tablett hver dag med mat (f.eks. et måltid eller et mellommåltid).

Legen til barnet ditt vil overvåke barnets vekt.

Barnet ditt må alltid ta den dosen legen anbefaler. Dette er for å være sikker på at legemidlet er så effektivt som mulig og for å redusere utviklingen av resistens mot behandlingen. Du må ikke endre dosen, med mindre legen til barnet ber deg om det.

Ved hiv vil legen til barnet ditt foreskrive Viread sammen med andre antiretrovirale legemidler.

Se pakningsvedleggene for de andre antiretrovirale legemidlene for veiledning om hvordan disse legemidlene skal tas.

Dersom barnet ditt tar for mye av Viread

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

Dersom barnet ditt har glemt å ta Viread

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

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

Hvis barnet kaster opp under 1 time etter at det har tatt Viread, gir du en ny tablett. Barnet trenger ikke å ta en ny tablett hvis det kaster opp mer enn 1 time etter at det har tatt Viread.

Dersom barnet ditt avbryter behandling med Viread

Barnet ditt må ikke slutte å ta Viread uten at du har snakket med legen. Hvis behandlingen med Viread avsluttes, kan effekten av den behandlingen som legen anbefaler, bli redusert.

Hvis barnet ditt har hepatitt B eller hiv og hepatitt B samtidig (samtidig infeksjon), er det svært viktig at det ikke avslutter Viread-behandlingen uten at du først har diskutert dette med legen til barnet ditt. Noen pasienter har hatt blodprøver eller symptomer som viste at hepatitten ble verre etter at de sluttet med Viread. Det kan være nødvendig med regelmessige blodprøver i flere måneder etter avsluttet behandling. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å stoppe behandlingen da dette kan føre til at hepatitten forverres hos enkelte pasienter.

- Snakk med legen til barnet ditt før det slutter å ta Viread uansett grunn, særlig hvis barnet opplever bivirkninger eller har en annen sykdom.

- Informer legen til barnet ditt omgående om nye eller uvanlige symptomer det legger merke til etter avsluttet behandling, spesielt med hensyn til symptomer som normalt er forbundet med hepatitt B-infeksjon.
- Kontakt lege før barnet ditt begynner å ta Viread-tabletter igjen.

Spør legen til barnet ditt eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

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

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

Mulige alvorlige bivirkninger: informer legen til barnet ditt omgående

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

→ **Kontakt lege omgående** hvis du tror at barnet ditt har **melkesyreacidose**.

Andre mulige alvorlige bivirkninger

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

- **smerter i magen** (buen) forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen
- skader på nyrenes tubulære celler

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

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

→ Hvis du tror barnet ditt kan ha noen av disse alvorlige bivirkningene må du snakke med barnets lege.

Mest hyppige bivirkninger

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

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

Tester kan også vise:

- reduksjoner i fosfatet i blodet

Andre mulige bivirkninger

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

- luft i magen, tap av benmasse

Tester kan også vise:

- problemer med leveren

Følgende bivirkninger er **mindre vanlige** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- nedbrytning av muskler, muskelsmerter eller –svakhet

Tester kan også vise:

- nedsatt mengde kalium i blodet
- økt kreatininnivå i blodet
- problemer med bukspyttkjertelen

Nedbrytning av muskler, oppmykning av benbygning (med bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat), muskelsmerter, muskelsvakhet og nedsatte mengder med kalium eller fosfat i blodet kan inntreffe som et resultat av skade på nyrenes tubulære celler.

Følgende bivirkninger er **sjeldne** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

- smerter i magen (buken) som forårsakes av betennelse i leveren
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals

Melding av bivirkninger

Kontakt legen til barnet ditt eller apotek dersom barnet opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Viread

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter {EXP}. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Viread

- **Virkestoff er** tenofovir. Hver tablett Viread inneholder 123 mg tenofovirdisoprosil (som fumarat).
- **Andre innholdsstoffer er** mikrokrystallinsk cellulose (E460), stivelse pregelatinisert, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og magnesiumstearat (E572), som utgjør tablettkjernen og laktosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioksid (E171) og glyseroltriacetat (E1518), som utgjør tablettedrasjeringen. Se pkt. 2 "Viread inneholder laktose".

Hvordan Viread ser ut og innholdet i pakningen

Viread 123 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, triangelformede, filmdrasjerte tabletter, 8,5 mm i diameter, på den ene siden stemplet med "GSI" og på den andre siden med "150". Viread 123 mg filmdrasjerte tabletter leveres i bokser som inneholder 30 tabletter. Hver boks inneholder tørremiddel av silikagel som må holdes i boksen for å hjelpe med å beskytte tablettene dine. Tørremidlet av silikagel er oppbevart i en egen pose eller beholder og skal ikke svelges.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og 3 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Viread 163 mg filmdrasjerte tabletter tenofovirdisoproksil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør legen til barnet ditt eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner ditt barns.
- Kontakt legen til barnet ditt eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Viread er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Viread
3. Hvordan barnet ditt bruker Viread
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Viread
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Viread er og hva det brukes mot

Viread inneholder virkestoffet *tenofovirdisoproksil*. Dette virkestoffet er et *antiretroviralt* eller antiviralt legemiddel som brukes til behandling av hiv- eller HBV-infeksjon eller begge. Tenofovir er en *nukleotid revers transkriptasehemmer*, som går under betegnelsen NRTI, og virker ved å gripe inn i den normale virkningen til et enzym (ved hiv heter enzymet *revers transkriptase*, ved hepatitt B heter det *DNA polymerase*) som er av avgjørende betydning for at virusene skal kunne reproducere seg. Ved hiv skal Viread alltid brukes sammen med andre legemidler ved behandling av hiv-infeksjon.

Viread 163 mg-tabletter brukes til behandling av hiv (humant immunsviktvirus)-infeksjon.

Viread 163 mg-tabletter skal brukes av barn. De egner seg kun for:

- **barn i alderen 6 til under 12 år**
- **som veier fra 22 kg til under 28 kg**
- **som allerede har blitt behandlet** med andre hiv-legemidler som ikke lenger er fullt ut effektive på grunn av resistensutvikling, eller som har forårsaket bivirkninger.

Viread 163 mg tabletter brukes også til behandling av kronisk hepatitt B, en infeksjon med HBV (hepatitt B-virus).

Viread 163 mg tabletter skal brukes av barn. De egner seg kun for:

- **barn i alderen 6 til under 12 år**
- **som veier fra 22 kg til under 28 kg**

Barnet ditt trenger ikke å ha hiv for å bli behandlet mot HBV med Viread.

Dette legemidlet helbreder ikke hiv-infeksjon. Mens barnet ditt tar Viread kan det fremdeles utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv-infeksjon. Barnet ditt kan også overføre HBV til andre, så det er viktig at du tar forholdsregler for å unngå å smitte andre.

2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Viread

Gi ikke Viread

- **Dersom barnet ditt er allergisk** overfor tenofovir, tenofovirdisoproksil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet listet opp i avsnitt 6.

→ Hvis dette gjelder barnet ditt, **informeer barnets lege omgående og ikke gi Viread.**

Advarsler og forsiktighetsregler

- Ved hiv er Viread 163 mg-tabletter kun egnet **før barn som allerede har blitt behandlet** med andre hiv-legemidler som ikke lenger er fullt ut effektive på grunn av resistensutvikling, eller som har forårsaket bivirkninger.
- **Sjekk ditt barns alder og vekt** for å se om Viread 163 mg-tabletter er egnet, se *Barn og ungdom*.

Viread reduserer ikke risikoen for å smitte andre med HBV gjennom seksuell kontakt eller blodsmitte. Snakk med legen til barnet ditt om hvilke forholdsregler som er nødvendige for å unngå å smitte andre personer.

Snakk med legen til barnet ditt eller apotek før du gir Viread.

- **Dersom barnet ditt har hatt nyresykdommer, eller hvis prøver har vist problemer med nyrene.** Viread bør ikke gis til barn som har eksisterende nyreproblem. Viread kan påvirke nyrene under behandling. Før barnet ditt begynner behandlingen kan legen til barnet ditt be om blodprøver for å vurdere nyrefunksjonen til barnet ditt. Legen til barnet ditt kan også be om blodprøver i løpet av behandlingen for å overvåke hvordan nyrene til barnet fungerer.

Viread tas ikke vanligvis sammen med andre legemidler som kan skade nyrene til barnet ditt (se *Andre legemidler og Viread*). Dersom dette er uunngåelig, vil legen overvåke nyrefunksjonen til barnet ditt én gang i uken.

- **Dersom barnet ditt har osteoporose,** har en historikk med benbrudd eller har benproblemer.

Benproblemer (uttrykt som vedvarende eller forverrede bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat) kan også inntreffe grunnet skade på nyrenes tubulære celler (se pkt. 4, *Mulige bivirkninger*). Si det til barnets lege dersom barnet ditt har bensmerter eller benbrudd.

Tenofovirdisoproksil kan også forårsake tap av benmasse. Det mest omfattende bentapet forekom i kliniske studier når pasienter ble behandlet med tenofovirdisoproksil i kombinasjon med en forsterket proteasehemmer.

Alt i alt er det usikkert hvilken effekt tenofovirdisoproksil har på langsiktig benhelse og fremtidig risiko for benbrudd hos barn og voksne pasienter.

Noen voksne pasienter med hiv som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Si det til legen til barnet ditt dersom barnet ditt opplever noen av disse symptomene.

- **Informer legen til barnet ditt dersom barnet ditt tidligere har hatt leversykdommer, inkludert hepatitt.** Pasienter med leversykdommer, inkludert kronisk hepatitt B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har høyere risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverkomplikasjoner. Hvis barnet ditt har en hepatitt B-infeksjon, vil legen vurdere nøye hvilken behandling som er den beste for barnet. Hvis barnet ditt tidligere har hatt en leversykdom eller kronisk hepatitt B-infeksjon, kan det være nødvendig for legen å ta blodprøver for å overvåke leverfunksjonen til barnet ditt.
- **Se opp for infeksjoner.** Hvis barnet ditt har langtkommet hiv-infeksjon (AIDS) og har en infeksjon, kan det utvikle symptomer på infeksjon og betennelse eller forverring av symptomene på en eksisterende infeksjon når behandling med Viread igangsettes. Disse symptomene kan bety at kroppens forbedrede immunsystem bekjemper infeksjonen. Se opp for tegn på betennelse eller infeksjon kort tid etter at barnet ditt begynner å ta Viread. **Inform barnets lege omgående** dersom du legger merke til tegn på infeksjon eller betennelse.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at barnet ditt starter med medisiner for sin hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker at barnet ditt har symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte barnets lege umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Barn og ungdom

Viread 163 mg-tabletter er **kun egnet** for:

- **Hiv-1-infiserte barn i alderen 6 til under 12 år som veier fra 22 kg til under 28 kg som allerede har blitt behandlet** med andre hiv-legemidler som ikke lenger er fullt ut effektive på grunn av resistensutvikling, eller som har forårsaket bivirkninger.
- **HBV-infiserte barn fra 6 til under 12 år som veier fra 22 kg til under 28 kg**

Viread 163 mg-tabletter er **ikke** egnet for følgende grupper:

- **Ikke for** barn som veier under 22 kg eller over 28 kg. Kontakt lege dersom barnet ligger utenfor dette vektområdet.
- **Ikke for** barn og ungdom under 6 år eller 12 år og over.

For dosering se pkt. 3, *Hvordan barnet ditt bruker Viread*.

Andre legemidler og Viread

Snakk med legen til barnet ditt eller apotek dersom det bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- **Ikke slutt å gi anti-hiv-legemidler** som legen har skrevet ut til barnet ditt når det starter med Viread dersom barnet ditt har både HBV og hiv.
- **Ikke gi Viread** hvis barnet ditt allerede tar andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil eller tenofoviralfenamid. Ikke gi Viread sammen med legemidler som inneholder adefovirdipivoksil (et legemiddel som brukes til å behandle kronisk hepatitt B).
- **Det er svært viktig å informere legen til barnet ditt dersom det bruker andre legemidler som kan skade nyrene.**

Disse omfatter:

- aminoglykosider, pentamidin eller vankomycin (mot bakteriell infeksjon),
- amfotericin B (mot soppinfeksjon),

- foscarnet, ganciklovir eller cidofovir (mot virusinfeksjon),
 - interleukin-2 (behandling mot kreft),
 - adefovirdipivoksil (mot HBV),
 - takrolimus (for undertrykkelse av immunsystemet),
 - ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, for å lindre ben- eller muskelsmerter).
- **Andre legemidler som inneholder didanosin (mot hiv-infeksjon):** Hvis barnet ditt bruker Viread sammen med andre antivirale legemidler som inneholder didanosin, kan didanosinnivået i blodet øke og CD4-celleantallet reduseres. I sjeldne tilfeller er det rapportert om betennelse i bukspyttkjertelen og melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet), noen ganger med dødelig utfall, når legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil og didanosin har blitt brukt sammen. Barnets lege vil nøye vurdere om det skal behandles med kombinasjoner av tenofovir og didanosin.
 - **Det er også viktig at du forteller legen din** hvis barnet ditt bruker ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir til behandling av en hepatitt C-infeksjon.

Inntak av Viread sammen med mat og drikke

Gi Viread samtidig med mat (f.eks. et måltid eller et mellommåltid).

Graviditet og amming

Snakk med legen til barnet ditt eller apotek før barnet tar dette legemidlet dersom det er gravid eller ammer eller tror at det kan være gravid.

- **Hvis barnet ditt har tatt Viread** i løpet av svangerskapet, vil barnets lege be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge fosterets utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot hiv risikoen for bivirkninger.
- Hvis barnet ditt har HBV og spedbarnet hennes har fått forebyggende behandling mot hepatitt B-overføring ved fødselen, kan det være barnet ditt kan amme spedbarnet, men snakk først med barnets lege for å få mer informasjon.
- Mødre som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis barnet ditt ammer eller vurderer å amme, **snakk med barnets lege så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

Viread kan forårsake svimmelhet. Hvis barnet ditt føler seg svimmel når det bruker Viread, **må det ikke kjøre bil eller sykle** eller bruke verktøy eller maskiner.

Viread inneholder laktose

Snakk med legen til barnet ditt før du gir Viread. Dersom legen til barnet ditt har fortalt deg at barnet ditt har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte barnets lege før det tar dette legemidlet.

Viread inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan barnet ditt bruker Viread

Barnet ditt må alltid bruke dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt legen til barnet eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er:

- **Barn i alderen 6 til under 12 år som veier fra 22 kg til under 28 kg:**
1 tablett hver dag med mat (f.eks. et måltid eller et mellommåltid).

Legen til barnet ditt vil overvåke barnets vekt.

Barnet ditt må alltid ta den dosen legen anbefaler. Dette er for å være sikker på at legemidlet er så effektivt som mulig og for å redusere utviklingen av resistens mot behandlingen. Du må ikke endre dosen, med mindre legen til barnet ber deg om det.

Ved hiv vil legen til barnet ditt foreskrive Viread sammen med andre antiretrovirale legemidler.

Se pakningsvedleggene for de andre antiretrovirale legemidlene for veiledning om hvordan disse legemidlene skal tas.

Dersom barnet ditt tar for mye av Viread

Dersom barnet ditt ved et uhell tar for mange Viread-tabletter kan det ha økt risiko for å oppleve mulige bivirkninger med dette legemidlet (se pkt. 4, *Mulige bivirkninger*). Kontakt legen til barnet ditt eller nærmeste legevakt for råd. Ta med deg boksen med tablettene, slik at du lett kan beskrive hva barnet ditt har tatt.

Dersom barnet ditt har glemt å ta Viread

Det er viktig at barnet ditt ikke går glipp av noen doser med Viread. Dersom barnet går glipp av en dose, må du finne ut hvor lenge det er siden dosen skulle vært tatt.

- **Hvis det er mindre enn 12 timer** siden den vanligvis skulle vært tatt, bør barnet ta den så raskt som mulig, og så ta neste dose til vanlig tid.
- **Hvis det er mer enn 12 timer** siden barnet skulle ha tatt dosen, skal det ikke ta den dosen det gikk glipp av. Vent, og så ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke gi dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Hvis barnet kaster opp under 1 time etter at det har tatt Viread, gir du en ny tablett. Barnet trenger ikke å ta en ny tablett hvis det kaster opp mer enn 1 time etter at det har tatt Viread.

Dersom barnet ditt avbryter behandling med Viread

Barnet ditt må ikke slutte å ta Viread uten at du har snakket med legen. Hvis behandlingen med Viread avsluttes, kan effekten av den behandlingen som legen anbefaler, bli redusert.

Hvis barnet ditt har hepatitt B eller hiv og hepatitt B samtidig (samtidig infeksjon), er det svært viktig at det ikke avslutter Viread-behandlingen uten at du først har diskutert dette med legen til barnet ditt. Noen pasienter har hatt blodprøver eller symptomer som viste at hepatitten ble verre etter at de sluttet med Viread. Det kan være nødvendig med regelmessige blodprøver i flere måneder etter avsluttet behandling. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å stoppe behandlingen da dette kan føre til at hepatitten forverres hos enkelte pasienter.

- Snakk med legen til barnet ditt før det slutter å ta Viread uansett grunn, særlig hvis barnet opplever bivirkninger eller har en annen sykdom.
- Informer legen til barnet ditt omgående om nye eller uvanlige symptomer det legger merke til etter avsluttet behandling, spesielt med hensyn til symptomer som normalt er forbundet med hepatitt B-infeksjon.
- Kontakt lege før barnet ditt begynner å ta Viread-tabletter igjen.

Spør legen til barnet ditt eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv legemidlene. Legen til barnet ditt vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige alvorlige bivirkninger: informer legen til barnet ditt omgående

- **Melkesyreacidose** (for mye melkesyre i blodet) er en **sjelden** (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter), men alvorlig bivirkning som kan være dødelig. Følgende bivirkninger kan være tegn på melkesyreacidose:
 - dyp, rask pust
 - tretthet
 - kvalme, oppkast og magesmerter

→ **Kontakt lege omgående** hvis du tror at barnet ditt har **melkesyreacidose**.

Andre mulige alvorlige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **mindre vanlige** (dette kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- **smerter i magen** (buken) forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen
- skader på nyrenes tubulære celler

Følgende bivirkninger er **sjeldne** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

- betennelse i nyrene, **store mengder urin og tørsthetsfølelse**
- **endringer i urinen** og **ryggsmert** forårsaket av nyreproblemer, inkludert nyresvikt
- oppmykning av benbygning (med **bensmerter** og noen ganger med benbrudd som resultat), som kan inntreffe som et resultat av skade på nyrenes tubulære celler
- **fettlever**

→ Hvis du tror barnet ditt kan ha noen av disse alvorlige bivirkningene må du snakke med barnets lege.

Mest hyppige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **svært vanlige** (disse kan forekomme hos minst 10 av 100 pasienter):

- diaré, oppkast, kvalme, svimmelhet, utslett, svakhetsfølelse

Tester kan også vise:

- reduksjoner i fosfatet i blodet

Andre mulige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **vanlige** (disse kan forekomme hos inntil 10 av 100 pasienter):

- luft i magen, tap av benmasse

Tester kan også vise:

- problemer med leveren

Følgende bivirkninger er **mindre vanlige** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- nedbrytning av muskler, muskelsmerter eller –svakhet

Tester kan også vise:

- nedsatt mengde kalium i blodet
- økt kreatininnivå i blodet
- problemer med bukspyttkjertelen

Nedbrytning av muskler, oppmykning av benbygning (med bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat), muskelsmerter, muskelsvakhet og nedsatte mengder med kalium eller fosfat i blodet kan inntreffe som et resultat av skade på nyrenes tubulære celler.

Følgende bivirkninger er **sjeldne** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

- smerter i magen (bukken) som forårsakes av betennelse i leveren
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals

Melding av bivirkninger

Kontakt legen til barnet ditt eller apotek dersom barnet opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Viread

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter {EXP}. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Viread

- **Virkestoff** er tenofovir. Hver tablett Viread inneholder 163 mg tenofovirdisoproksil (som fumarat).
- **Andre innholdsstoffer** er mikrokrystallinsk cellulose (E460), stivelse pregelatinisert, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og magnesiumstearat (E572), som utgjør tablettkjernen og laktosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioksid (E171) og glyseroltriacetat (E1518), som utgjør tablettedrasjeringen. Se pkt. 2 "Viread inneholder laktose".

Hvordan Viread ser ut og innholdet i pakningen

Viread 163 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, runde, filmdrasjerte tabletter, 10,7 mm i diameter, på den ene siden stemplet med "GSI" og på den andre siden med "200". Viread 163 mg filmdrasjerte tabletter leveres i bokser som inneholder 30 tabletter. Hver boks inneholder tørremiddel av silikagel som må holdes i boksen for å hjelpe med å beskytte tablettene dine. Tørremidlet av silikagel er oppbevart i en egen pose eller beholder og skal ikke svelges.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og 3 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Luxembourg/Luxemburg
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Viread 204 mg filmdrasjerte tabletter tenofovirdisoproksil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør legen til barnet ditt eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner ditt barns.
- Kontakt legen til barnet ditt eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Viread er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Viread
3. Hvordan barnet ditt bruker Viread
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Viread
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Viread er og hva det brukes mot

Viread inneholder virkestoffet *tenofovirdisoproksil*. Dette virkestoffet er et *antiretroviralt* eller antiviralt legemiddel som brukes til behandling av hiv- eller HBV-infeksjon eller begge. Tenofovir er en *nukleotid revers transkriptasehemmer*, som går under betegnelsen NRTI, og virker ved å gripe inn i den normale virkningen til et enzym (ved hiv heter enzymet *revers transkriptase*, ved hepatitt B heter det *DNA polymerase*) som er av avgjørende betydning for at virusene skal kunne reproducere seg. Ved hiv skal Viread alltid brukes sammen med andre legemidler ved behandling av hiv-infeksjon.

Viread 204 mg-tabletter brukes til behandling av hiv (humant immunsviktvirus)-infeksjon.

Viread 204 mg-tabletter skal brukes av barn. De egner seg kun for:

- **barn i alderen 6 til under 12 år**
- **som veier fra 28 kg til under 35 kg**
- **som allerede har blitt behandlet** med andre hiv-legemidler som ikke lenger er fullt ut effektive på grunn av resistensutvikling, eller som har forårsaket bivirkninger.

Viread 204 mg tabletter brukes også til behandling av kronisk hepatitt B, en infeksjon med HBV (hepatitt B-virus).

Viread 204 mg tabletter skal brukes av barn. De egner seg kun for:

- **barn i alderen 6 til under 12 år**
- **som veier fra 28 kg til under 35 kg**

Barnet ditt trenger ikke å ha hiv for å bli behandlet mot HBV med Viread.

Dette legemidlet helbreder ikke hiv-infeksjon. Mens barnet ditt tar Viread kan det fremdeles utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv-infeksjon. Barnet ditt kan også overføre HBV til andre, så det er viktig at du tar forholdsregler for å unngå å smitte andre.

2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Viread

Gi ikke Viread

- **Dersom barnet ditt er allergisk** overfor tenofovir, tenofovirdisoproksil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet listet opp i avsnitt 6.

→ Hvis dette gjelder barnet ditt, **informeer barnets lege omgående og ikke gi Viread.**

Advarsler og forsiktighetsregler

- Ved hiv er Viread 204 mg-tabletter kun egnet **før barn som allerede har blitt behandlet** med andre hiv-legemidler som ikke lenger er fullt ut effektive på grunn av resistensutvikling, eller som har forårsaket bivirkninger.
- **Sjekk ditt barns alder og vekt** for å se om Viread 204 mg-tabletter er egnet, se *Barn og ungdom*.

Viread reduserer ikke risikoen for å smitte andre med HBV gjennom seksuell kontakt eller blodsmitte. Snakk med legen til barnet ditt om hvilke forholdsregler som er nødvendige for å unngå å smitte andre personer.

Snakk med legen til barnet ditt eller apotek før du gir Viread.

- **Dersom barnet ditt har hatt nyresykdommer, eller hvis prøver har vist problemer med nyrene.** Viread bør ikke gis til barn som har eksisterende nyreproblem. Viread kan påvirke nyrene under behandling. Før barnet ditt begynner behandlingen kan legen til barnet ditt be om blodprøver for å vurdere nyrefunksjonen til barnet ditt. Legen til barnet ditt kan også be om blodprøver i løpet av behandlingen for å overvåke hvordan nyrene til barnet fungerer.

Viread tas ikke vanligvis sammen med andre legemidler som kan skade nyrene til barnet ditt (se *Andre legemidler og Viread*). Dersom dette er uunngåelig, vil legen overvåke nyrefunksjonen til barnet ditt én gang i uken.

- **Dersom barnet ditt har osteoporose,** har en historikk med benbrudd eller har benproblemer.

Benproblemer (uttrykt som vedvarende eller forverrede bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat) kan også inntreffe grunnet skade på nyrenes tubulære celler (se pkt. 4, *Mulige bivirkninger*). Si det til barnets lege dersom barnet ditt har bensmerter eller benbrudd.

Tenofovirdisoproksil kan også forårsake tap av benmasse. Det mest omfattende bentapet forekom i kliniske studier når pasienter ble behandlet med tenofovirdisoproksil i kombinasjon med en forsterket proteasehemmer.

Alt i alt er det usikkert hvilken effekt tenofovirdisoproksil har på langsiktig benhelse og fremtidig risiko for benbrudd hos barn og voksne pasienter.

Noen voksne pasienter med hiv som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en ben sykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Si det til legen til barnet ditt dersom barnet ditt opplever noen av disse symptomene.

- **Informer legen til barnet ditt dersom barnet ditt tidligere har hatt leversykdommer, inkludert hepatitt.** Pasienter med leversykdommer, inkludert kronisk hepatitt B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har høyere risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverkomplikasjoner. Hvis barnet ditt har en hepatitt B-infeksjon, vil legen vurdere nøye hvilken behandling som er den beste for barnet. Hvis barnet ditt tidligere har hatt en leversykdom eller kronisk hepatitt B-infeksjon, kan det være nødvendig for legen å ta blodprøver for å overvåke leverfunksjonen til barnet ditt.
- **Se opp for infeksjoner.** Hvis barnet ditt har langtkommet hiv-infeksjon (AIDS) og har en infeksjon, kan det utvikle symptomer på infeksjon og betennelse eller forverring av symptomene på en eksisterende infeksjon når behandling med Viread igangsettes. Disse symptomene kan bety at kroppens forbedrede immunsystem bekjemper infeksjonen. Se opp for tegn på betennelse eller infeksjon kort tid etter at barnet ditt begynner å ta Viread. **Inform barnets lege omgående** dersom du legger merke til tegn på infeksjon eller betennelse.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at barnet ditt starter med medisiner for sin hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker at barnet ditt har symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte barnets lege umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Barn og ungdom

Viread 204 mg-tabletter er **kun egnet** for:

- **Hiv-1-infiserte barn i alderen 6 til under 12 år som veier fra 28 kg til under 35 kg som allerede har blitt behandlet** med andre hiv-legemidler som ikke lenger er fullt ut effektive på grunn av resistensutvikling, eller som har forårsaket bivirkninger.
- **HBV-infiserte barn i alderen 6 til under 12 år som veier fra 28 kg til under 35 kg**

Viread 204 mg-tabletter er **ikke** egnet for følgende grupper:

- **Ikke for** barn som veier under 28 kg eller 35 kg og over. Kontakt lege dersom barnet ditt ligger utenfor det tillatte vektområdet.
- **Ikke for** barn og ungdom under 6 år eller 12 år og over.

For dosering se pkt. 3, *Hvordan barnet ditt bruker Viread*.

Andre legemidler og Viread

Snakk med legen til barnet ditt eller apotek dersom det bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- **Ikke slutt å gi anti-hiv-legemidler** som legen har skrevet ut til barnet ditt når det starter med Viread dersom barnet ditt har både HBV og hiv.
- **Ikke gi Viread** hvis barnet ditt allerede tar andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil eller tenofoviralafenamid. Ikke gi Viread sammen med legemidler som inneholder adefovirdipivoksil (et legemiddel som brukes til å behandle kronisk hepatitt B).
- **Det er svært viktig å informere legen til barnet ditt dersom det bruker andre legemidler som kan skade nyrene.**

Disse omfatter:

- aminoglykosider, pentamidin eller vankomycin (mot bakteriell infeksjon),
- amfotericin B (mot soppinfeksjon),

- foscarnet, ganciklovir eller cidofovir (mot virusinfeksjon),
 - interleukin-2 (behandling mot kreft),
 - adefovirdipivoksil (mot HBV),
 - takrolimus (for undertrykkelse av immunsystemet),
 - ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, for å lindre ben- eller muskelsmerter).
- **Andre legemidler som inneholder didanosin (mot hiv-infeksjon):** Hvis barnet ditt bruker Viread sammen med andre antivirale legemidler som inneholder didanosin, kan didanosinnivået i blodet øke og CD4-celleantallet reduseres. I sjeldne tilfeller er det rapportert om betennelse i bukspyttkjertelen og melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet), noen ganger med dødelig utfall, når legemidler som inneholder tenofoviridisoproksil og didanosin har blitt brukt sammen. Barnets lege vil nøye vurdere om det skal behandles med kombinasjoner av tenofovir og didanosin.
 - **Det er også viktig at du forteller legen din** hvis barnet ditt bruker ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir til behandling av en hepatitt C-infeksjon.

Inntak av Viread sammen med mat og drikke

Gi Viread samtidig med mat (f.eks. et måltid eller et mellommåltid).

Graviditet og amming

Snakk med legen til barnet ditt eller apotek før barnet tar dette legemidlet dersom det er gravid eller ammer eller tror at det kan være gravid.

- **Hvis barnet ditt har tatt Viread** i løpet av svangerskapet, vil barnets lege be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge fosterets utvikling. Hos barn av mødre som har tatt legemidler som Viread (NRTIer) i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot viruset risikoen for bivirkninger.
- Hvis barnet ditt har HBV og spedbarnet hennes har fått forebyggende behandling mot hepatitt B-overføring ved fødselen, kan det være barnet ditt kan amme spedbarnet, men snakk først med barnets lege for å få mer informasjon.
- Mødre som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis barnet ditt ammer eller vurderer å amme, **snakk med barnets lege så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

Viread kan forårsake svimmelhet. Hvis barnet ditt føler seg svimmel når det bruker Viread, **må det ikke kjøre bil eller sykle** eller bruke verktøy eller maskiner.

Viread inneholder laktose

Snakk med legen til barnet ditt før du gir Viread. Dersom legen til barnet ditt har fortalt deg at barnet ditt har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte barnets lege før det tar dette legemidlet.

Viread inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan barnet ditt bruker Viread

Barnet ditt må alltid bruke dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt legen til barnet eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er:

- **Barn i alderen 6 til under 12 år som veier fra 28 kg til under 35 kg:**
1 tablett hver dag med mat (f.eks. et måltid eller et mellommåltid).

Legen til barnet ditt vil overvåke barnets vekt.

Barnet ditt må alltid ta den dosen legen anbefaler. Dette er for å være sikker på at legemidlet er så effektivt som mulig og for å redusere utviklingen av resistens mot behandlingen. Du må ikke endre dosen, med mindre legen til barnet ber deg om det.

Ved hiv vil legen til barnet ditt foreskrive Viread sammen med andre antiretrovirale legemidler.

Se pakningsvedleggene for de andre antiretrovirale legemidlene for veiledning om hvordan disse legemidlene skal tas.

Dersom barnet ditt tar for mye av Viread

Dersom barnet ditt ved et uhell tar for mange Viread-tabletter kan det ha økt risiko for å oppleve mulige bivirkninger med dette legemidlet (se pkt. 4, *Mulige bivirkninger*). Kontakt legen til barnet ditt eller nærmeste legevakt for råd. Ta med deg boksen med tablettene, slik at du lett kan beskrive hva barnet ditt har tatt.

Dersom barnet ditt har glemt å ta Viread

Det er viktig at barnet ditt ikke går glipp av noen doser med Viread. Dersom barnet går glipp av en dose, må du finne ut hvor lenge det er siden dosen skulle vært tatt.

- **Hvis det er mindre enn 12 timer** siden den vanligvis skulle vært tatt, bør barnet ta den så raskt som mulig, og så ta neste dose til vanlig tid.
- **Hvis det er mer enn 12 timer** siden barnet skulle ha tatt dosen, skal det ikke ta den dosen det gikk glipp av. Vent, og så ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke gi dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Hvis barnet kaster opp under 1 time etter at det har tatt Viread, gir du en ny tablett. Barnet trenger ikke å ta en ny tablett hvis det kaster opp mer enn 1 time etter at det har tatt Viread.

Dersom barnet ditt avbryter behandling med Viread

Barnet ditt må ikke slutte å ta Viread uten at du har snakket med legen. Hvis behandlingen med Viread avsluttes, kan effekten av den behandlingen som legen anbefaler, bli redusert.

Hvis barnet ditt har hepatitt B eller hiv og hepatitt B samtidig (samtidig infeksjon), er det svært viktig at det ikke avslutter Viread-behandlingen uten at du først har diskutert dette med legen til barnet ditt. Noen pasienter har hatt blodprøver eller symptomer som viste at hepatitten ble verre etter at de sluttet med Viread. Det kan være nødvendig med regelmessige blodprøver i flere måneder etter

avsluttet behandling. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å stoppe behandlingen da dette kan føre til at hepatitten forverres hos enkelte pasienter.

- Snakk med legen til barnet ditt før det slutter å ta Viread uansett grunn, særlig hvis barnet opplever bivirkninger eller har en annen sykdom.
- Informer legen til barnet ditt omgående om nye eller uvanlige symptomer det legger merke til etter avsluttet behandling, spesielt med hensyn til symptomer som normalt er forbundet med hepatitt B-infeksjon.
- Kontakt lege før barnet ditt begynner å ta Viread-tabletter igjen.

Spør legen til barnet ditt eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv legemidlene. Legen til barnet ditt vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige alvorlige bivirkninger: informer legen til barnet ditt omgående

- **Melkesyreacidose** (for mye melkesyre i blodet) er en **sjelden** (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter), men alvorlig bivirkning som kan være dødelig. Følgende bivirkninger kan være tegn på melkesyreacidose:
 - dyp, rask pust
 - tretthet
 - kvalme, oppkast og magesmerter

→ **Kontakt lege omgående** hvis du tror at barnet ditt har **melkesyreacidose**.

Andre mulige alvorlige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **mindre vanlige** (dette kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- **smerter i magen** (buken) forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen
- skader på nyrenes tubulære celler

Følgende bivirkninger er **sjeldne** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

- betennelse i nyrene, **store mengder urin og tørsthetsfølelse**
- **endringer i urinen** og **ryggsmert** forårsaket av nyreproblemer, inkludert nyresvikt
- oppmykning av benbygning (med **bensmerter** og noen ganger med benbrudd som resultat), som kan inntreffe som et resultat av skade på nyrenes tubulære celler
- **fettlever**

→ Hvis du tror barnet ditt kan ha noen av disse alvorlige bivirkningene, må du snakke med barnets lege.

Mest hyppige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **svært vanlige** (disse kan forekomme hos minst 10 av 100 pasienter):

- diaré, oppkast, kvalme, svimmelhet, utslett, svakhetsfølelse

Tester kan også vise:

- reduksjoner i fosfatet i blodet

Andre mulige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **vanlige** (disse kan forekomme hos inntil 10 av 100 pasienter):

- luft i magen, tap av benmasse

Tester kan også vise:

- problemer med leveren

Følgende bivirkninger er **mindre vanlige** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- nedbrytning av muskler, muskelsmerter eller -svakhet

Tester kan også vise:

- nedsatt mengde kalium i blodet
- økt kreatininnivå i blodet
- problemer med bukspyttkjertelen

Nedbrytning av muskler, oppmykning av benbygning (med bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat), muskelsmerter, muskelsvakhet og nedsatte mengder med kalium eller fosfat i blodet kan inntreffe som et resultat av skade på nyrenes tubulære celler.

Følgende bivirkninger er **sjeldne** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

- smerter i magen (buen) som forårsakes av betennelse i leveren
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals

Melding av bivirkninger

Kontakt legen til barnet ditt eller apotek dersom barnet opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Viread

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter {EXP}. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Viread

- **Virkestoff er** tenofovir. Hver tablett Viread inneholder 204 mg tenofovirdisoprosil (som fumarat).
- **Andre innholdsstoffer er** mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), stivelse pregelatinisert, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og magnesiumstearat (E572), som utgjør tablettkjernen og laktosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioksid (E171) og glyseroltriacetat (E1518), som utgjør tablettedrasjeringen. Se pkt. 2 "Viread inneholder laktose".

Hvordan Viread ser ut og innholdet i pakningen

Viread 204 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, kapselformede, filmdrasjerte tabletter, med målene 15,4 mm x 7,3 mm, på den ene siden stemplet med "GSI" og på den andre siden med "250". Viread 204 mg filmdrasjerte tabletter leveres i bokser som inneholder 30 tabletter. Hver boks inneholder tørremiddel av silikagel som må holdes i boksen for å hjelpe med å beskytte tablettene dine. Tørremidlet av silikagel er oppbevart i en egen pose eller beholder og skal ikke svelges.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og 3 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Viread 245 mg filmdrasjerte tabletter tenofovirdisoproksil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Viread er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Viread
3. Hvordan du bruker Viread
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Viread
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Dersom Viread er foreskrevet til barnet ditt, vær oppmerksom på at all informasjonen i dette pakningsvedlegget er tiltenkt barnet ditt. Dersom dette er tilfelle, les "barnet ditt" istedenfor "du/deg".

1. Hva Viread er og hva det brukes mot

Viread inneholder virkestoffet *tenofovirdisoproksil*. Dette virkestoffet er et *antiretroviralt* eller antiviralt legemiddel som brukes til behandling av hiv eller HBV-infeksjon, eller begge. Tenofovir er en *nukleotid revers transkriptasehemmer*, som går under betegnelsen NRTI, og virker ved å gripe inn i den normale virkningen til et enzym (ved hiv heter enzymet *revers transkriptase*, ved hepatitt B heter det *DNA-polymerase*) som er av avgjørende betydning for at virusene skal kunne reproducere seg selv. Viread skal alltid brukes sammen med andre legemidler ved behandling av hiv-infeksjon.

Viread 245 mg tabletter brukes til behandling av hiv (humant immunsviktvirus)-infeksjon.

Tablettene er egnet for:

- **voksne**
- **ungdom i alderen 12 til under 18 år som allerede har blitt behandlet** med andre hiv-legemidler som ikke lenger er fullt ut effektive på grunn av resistensutvikling, eller som har forårsaket bivirkninger.

Viread 245 mg tabletter brukes også som behandling for kronisk hepatitt B, en infeksjon med HBV (hepatitt B-virus). Tablettene er egnet for:

- **voksne**
- **ungdom i alderen 12 til under 18 år.**

Du trenger ikke å ha hiv for å bli behandlet mot HBV med Viread.

Dette legemidlet helbreder ikke hiv-infeksjon. Mens du tar Viread kan du fremdeles utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv-infeksjon. Du kan også overføre HBV til andre, så det er viktig at du tar forholdsregler for å unngå å smitte andre.

2. Hva du må vite før du bruker Viread

Bruk ikke Viread

- **Dersom du er allergisk** overfor tenofovir, tenofovirdisoproksil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet listet opp i avsnitt 6.

→ Hvis dette gjelder deg, **informér lege omgående og ikke ta Viread.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Viread reduserer ikke faren for å overføre HBV til andre gjennom seksuell kontakt eller blodsmitte. Du må fortsatt ta forholdsregler for å unngå dette.

Snakk med lege eller apotek før du bruker Viread.

- **Dersom du har hatt nyresykdommer, eller hvis prøver har vist problemer med nyrene dine.** Viread bør ikke gis til ungdom som har eksisterende nyreproblem. Før du begynner behandlingen kan legen din be om blodprøver for å vurdere nyrefunksjonen din. Viread kan påvirke nyrene under behandling. Legen din kan be om blodprøver i løpet av behandlingen for å overvåke hvordan nyrene dine fungerer. Hvis du er voksen, kan legen be deg ta tablettene sjeldnere. Ikke reduser dosen din med mindre legen din har bedt deg om det.

Viread tas ikke vanligvis sammen med andre legemidler som kan skade nyrene (se *Andre legemidler og Viread*). Dersom dette er uunngåelig, vil legen din overvåke nyrefunksjonen én gang i uken.

- **Dersom du har osteoporose,** har en historikk med benbrudd eller har benproblemer.

Benproblemer (uttrykt som vedvarende eller forverrede bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat) kan også inntreffe grunnet skade på nyrenes tubulære celler (se pkt. 4, *Mulige bivirkninger*). Si det til legen din dersom du har bensmerter eller benbrudd.

Tenofovirdisoproksil kan også forårsake tap av benmasse. Det mest omfattende bentapet forekom i kliniske studier når pasienter ble behandlet med tenofovirdisoproksil i kombinasjon med en forsterket proteasehemmer.

Alt i alt er det usikkert hvilken effekt tenofovirdisoproksil har på langsiktig benhelse og fremtidig risiko for benbrudd hos barn og voksne pasienter.

Noen voksne pasienter med hiv som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Si det til legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

- **Informér legen din dersom du tidligere har hatt leversykdommer, inkludert hepatitt.** Pasienter med leversykdommer, inkludert kronisk hepatitt B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har høyere risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverkomplikasjoner. Hvis du har en hepatitt B-infeksjon, vil din lege vurdere nøye hvilken behandling som er den beste for deg. Hvis du tidligere har hatt en leversykdom eller kronisk hepatitt B-infeksjon, kan det være nødvendig for legen din å ta blodprøver for å overvåke leverfunksjonen din.

- **Se opp for infeksjoner.** Hvis du har langtkommet hiv-infeksjon (AIDS) og har en infeksjon, kan du utvikle symptomer på infeksjon og betennelse eller forverring av symptomene på en eksisterende infeksjon når behandling med Viread igangsettes. Disse symptomene kan bety at kroppens forbedrede immunsystem bekjemper infeksjonen. Se opp for tegn på betennelse eller infeksjon kort tid etter at du begynner å ta Viread. **Informér lege omgående** dersom du legger merke til tegn på infeksjon eller betennelse.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

- **Snakk med lege eller apotek dersom du er over 65 år.** Bruk av Viread er ikke studert hos pasienter over 65 år. Hvis du er eldre enn dette og foreskrives Viread, vil legen din følge deg nøye opp.

Barn og ungdom

Viread 245 mg tabletter er **egnet** for:

- **Hiv-1-infisert ungdom i alderen 12 til under 18 år som veier minst 35 kg, og som allerede har blitt behandlet med** andre hiv-legemidler som ikke lenger er fullt ut effektive på grunn av resistensutvikling, eller som har forårsaket bivirkninger.
- **HBV-infisert ungdom i alderen 12 til under 18 år som veier minst 35 kg.**

Viread 245 mg tabletter er **ikke** egnet for følgende grupper:

- **Ikke for hiv-1-infiserte barn** under 12 år
- **Ikke for HBV-infiserte barn** under 12 år.

For dosering se pkt. 3, *Hvordan du bruker Viread*.

Andre legemidler og Viread

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- **Ikke slutt å ta noen anti-hiv-legemidler** som legen har skrevet ut til deg når du starter med Viread dersom du har både HBV og hiv.
- **Ikke ta Viread** hvis du allerede tar andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil eller tenofoviralafenamid. Ikke ta Viread sammen med legemidler som inneholder adefovirdipivoksil (et legemiddel som brukes til å behandle kronisk hepatitt B).
- **Det er svært viktig å informere lege dersom du bruker andre legemidler som kan skade nyrene.**

Disse omfatter:

- aminoglykosider, pentamidin eller vankomycin (mot bakteriell infeksjon),
- amfotericin B (mot soppinfeksjon),
- foscarnet, ganciklovir eller cidofovir (mot virusinfeksjon),
- interleukin-2 (behandling mot kreft),
- adefovirdipivoksil (mot HBV),
- takrolimus (for undertrykkelse av immunsystemet),

- ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, for å lindre ben- eller muskelsmerter).
- **Andre legemidler som inneholder didanosin (mot hiv-infeksjon):** Hvis du bruker Viread sammen med andre antivirale legemidler som inneholder didanosin, kan didanosinnivået i blodet øke og CD4-celleantallet reduseres. I sjeldne tilfeller er det rapportert om betennelse i bukspyttkjertelen og melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet), noen ganger med dødelig utfall, når legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil og didanosin har blitt brukt sammen. Din lege vil nøye vurdere om du skal behandles med kombinasjoner av tenofovir og didanosin.
- **Det er også viktig at du forteller legen din** hvis barnet ditt bruker ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir til behandling av en hepatitt C-infeksjon.

Inntak av Viread sammen med mat og drikke

Ta Viread samtidig med mat (f.eks. et måltid eller et mellommåltid).

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Hvis du har tatt Viread** i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot hiv risikoen for bivirkninger.
- Hvis du er en mor med HBV og spedbarnet ditt har fått forebyggende behandling mot hepatitt B-overføring ved fødselen, kan det være du kan amme, men snakk med legen først for å få mer informasjon.
- Kvinner som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

Viread kan forårsake svimmelhet. Hvis du føler deg svimmel når du bruker Viread, **må du ikke kjøre bil eller sykle** eller bruke verktøy eller maskiner.

Viread inneholder laktose

Snakk med legen før du tar Viread. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Viread inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Viread

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er:

- **Voksne:** 1 tablett hver dag med mat (f.eks. et måltid eller et mellommåltid).
- **Ungdom i alderen 12 til under 18 år som veier minst 35 kg:** 1 tablett hver dag med mat (f.eks. et måltid eller et mellommåltid).

Hvis du har spesielle problemer med å svelge, kan du knuse tablettene med tuppen av en skje. Bland deretter pulveret i omtrent 100 ml (et halvt glass) vann, appelsinjuice eller druejuice, og drikk omgående.

- **Ta alltid den dosen legen din anbefaler.** Dette er for å være sikker på at legemidlet er så effektivt som mulig og for å redusere utviklingen av resistens mot behandlingen. Du må ikke endre dosen, med mindre legen din ber deg om det.
- Legen din kan be deg ta Viread sjeldnere **hvis du er voksen og har problemer med nyrene.**
- Hvis du har HBV, kan legen tilby deg en hiv-test for å se om du har både HBV og hiv.

Se pakningsvedleggene for de andre antiretrovirale legemidlene for veiledning om hvordan disse legemidlene skal tas.

Dersom du tar for mye av Viread

Dersom du ved et uhell tar for mange Viread-tabletter, kan du ha økt risiko for å oppleve mulige bivirkninger med dette legemidlet (se pkt. 4, *Mulige bivirkninger*). Kontakt legen din eller nærmeste legevakt for råd. Ta med deg boksen med tablettene, slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Viread

Det er viktig at du ikke går glipp av noen doser med Viread. Dersom du går glipp av en dose, må du finne ut hvor lenge det er siden dosen skulle vært tatt.

- **Hvis det er mindre enn 12 timer** siden den vanligvis skulle vært tatt, ta den så raskt som mulig, og så ta neste dose til vanlig tid.
- **Hvis det er mer enn 12 timer** siden du skulle ha tatt den, skal du ikke ta den dosen du gikk glipp av. Vent, og så ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Hvis du kaster opp under 1 time etter at du har tatt Viread, tar du en ny tablett. Du trenger ikke å ta en ny tablett hvis du kaster opp mer enn 1 time etter at du har tatt Viread.

Dersom du avbryter behandling med Viread

Ikke slutt å ta Viread uten å ha snakket med legen. Hvis behandlingen med Viread avsluttes, kan effekten av den behandlingen som legen din anbefaler, bli redusert.

Hvis du har hepatitt B eller hiv og hepatitt B samtidig (samtidig infeksjon), er det svært viktig at du ikke avslutter Viread-behandlingen uten først å ha diskutert dette med legen din. Noen pasienter har hatt blodprøver eller symptomer som viste at hepatitt B ble verre etter at de sluttet med Viread. Det kan være nødvendig med regelmessige blodprøver i flere måneder etter avsluttet behandling. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å stoppe behandlingen da dette kan føre til at hepatitt B forverres hos enkelte pasienter.

- Snakk med legen din før du slutter å ta Viread uansett grunn, særlig hvis du opplever bivirkninger eller har en annen sykdom.

- Informer legen din omgående om nye eller uvanlige symptomer du legger merke til etter avsluttet behandling, spesielt med hensyn til symptomer som normalt er forbundet med din hepatitt B-infeksjon.
- Kontakt lege før du begynner å ta Viread-tabletter igjen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige alvorlige bivirkninger: informer legen din omgående

- **Melkesyreacidose** (for mye melkesyre i blodet) er en **sjelden** (dette kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter), men alvorlig bivirkning som kan være dødelig. Følgende bivirkninger kan være tegn på melkesyreacidose:
 - dyp, rask pust
 - tretthet
 - kvalme, oppkast og magesmerter

→ **Kontakt lege omgående** hvis du tror at du har **melkesyreacidose**.

Andre mulige alvorlige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **mindre vanlige** (dette kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- **smerter i magen** (buen) forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen
- skader på nyrenes tubulære celler

Følgende bivirkninger er **sjeldne** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

- betennelse i nyrene, **store mengder urin og tørsthetsfølelse**
- **endringer i urinen** og **rygg smerter** forårsaket av nyreproblemer, inkludert nyresvikt
- oppmykning av benbygning (med **bensmerter** og noen ganger med benbrudd som resultat), som kan inntreffe som et resultat av skade på nyrenes tubulære celler
- **fettlever**

→ Hvis du tror du kan ha noen av disse alvorlige bivirkningene må du snakke med lege.

Mest hyppige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **svært vanlige** (disse kan forekomme hos minst 10 av 100 pasienter):

- diaré, oppkast, kvalme, svimmelhet, utslett, svakhetsfølelse

Tester kan også vise:

- reduksjoner i fosfatet i blodet

Andre mulige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **vanlige** (disse kan forekomme hos inntil 10 av 100 pasienter):

- Hodepine, magesmerte, tretthetsfølelse, oppblåsthet, luft i magen, tap av benmasse

Tester kan også vise:

- problemer med leveren

Følgende bivirkninger er **mindre vanlige** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- nedbrytning av muskler, muskelsmerter eller –svakhhet

Tester kan også vise:

- nedsatt mengde kalium i blodet
- økt kreatininnivå i blodet
- problemer med bukspyttkjertelen

Nedbrytning av muskler, oppmykning av benbygning (med bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat), muskelsmerter, muskelsvakhhet og nedsatte mengder med kalium eller fosfat i blodet kan inntreffe som et resultat av skade på nyrenes tubulære celler.

Følgende bivirkninger er **sjeldne** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

- smerter i magen (buken) som forårsakes av betennelse i leveren
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i **Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Viread

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter {EXP}. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Viread

- **Virkestoff er** tenofovir. Hver tablett Viread inneholder 245 mg tenofovirdisoprosil (som fumarat).
- **Andre innholdsstoffer er** mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), stivelse pregelatinisert, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og magnesiumstearat (E572), som utgjør tablettkjernen og laktosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioksid (E171), glyseroltriacetat (E1518) og indigokarminaluminiumlakk (E132), som utgjør tablettedrasjeringen. Se pkt. 2 "Viread inneholder laktose".

Hvordan Viread ser ut og innholdet i pakningen

Viread 245 mg filmdrasjerte tabletter er lyseblå, mandelformede, filmdrasjerte tabletter med målene 16,8 mm x 10,3 mm, på den ene siden stemplet med "GILEAD" og "4331" og på den andre siden med "300". Viread 245 mg filmdrasjerte tabletter leveres i bokser som inneholder 30 tabletter. Hver boks inneholder tørremiddel av silikagel som må holdes i boksen for å hjelpe med å beskytte tablettene dine. Tørremidlet av silikagel er oppbevart i en egen pose eller beholder og skal ikke svelges.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og 3 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker:

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Tyskland

eller

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Viread 33 mg/g granulat tenofovirdisoproksil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Viread er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Viread
3. Hvordan du bruker Viread
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Viread
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Dersom Viread er foreskrevet til barnet ditt, vær oppmerksom på at all informasjonen i dette pakningsvedlegget er tiltenkt barnet ditt. Dersom dette er tilfelle, les "barnet ditt" istedenfor "du/deg".

1. Hva Viread er og hva det brukes mot

Viread inneholder virkestoffet *tenofovirdisoproksil*. Dette virkestoffet er et *antiretroviralt* eller antiviralt legemiddel som brukes til behandling av hiv eller HBV-infeksjon, eller begge. Tenofovir er en *nukleotid revers transkriptasehemmer*, som går under betegnelsen NRTI, og virker ved å gripe inn i den normale virkningen til et enzym (ved hiv heter enzymet *revers transkriptase*, ved hepatitt B heter det *DNA-polymerase*) som er av avgjørende betydning for at virusene skal kunne reproducere seg selv. Viread skal alltid brukes sammen med andre legemidler ved behandling av hiv-infeksjon.

Viread 33 mg/g granulat brukes til behandling av hiv (humant immunsviktvirus)-infeksjon. Det er egnet for:

- **voksne**
- **barn og ungdom i alderen 2 til under 18 år som allerede har blitt behandlet** med andre hiv-legemidler som ikke lenger er fullt ut effektive på grunn av resistensutvikling, eller som har forårsaket bivirkninger.

Viread 33 mg/g granulat brukes også som behandling for kronisk hepatitt B, en infeksjon med HBV (hepatitt B-virus). Det er egnet for:

- **voksne**
- **barn og ungdom i alderen 2 til under 18 år.**

Du trenger ikke å ha hiv for å bli behandlet mot HBV med Viread.

Dette legemidlet helbreder ikke hiv-infeksjon. Mens du tar Viread kan du fremdeles utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv-infeksjon. Du kan også overføre HBV til andre, så det er viktig at du tar forholdsregler for å unngå å smitte andre.

2. Hva du må vite før du bruker Viread

Bruk ikke Viread

- **Dersom du er allergisk** overfor tenofovir, tenofovirdisoproksil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet listet opp i avsnitt 6.

→ Hvis dette gjelder deg, **informér lege omgående og ikke ta Viread.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Viread reduserer ikke faren for å overføre HBV til andre gjennom seksuell kontakt eller blodsmitte. Du må fortsatt ta forholdsregler for å unngå dette.

Snakk med lege eller apotek før du bruker Viread.

- **Dersom du har hatt nyresykdommer, eller hvis prøver har vist problemer med nyrene dine.** Viread bør ikke gis til barn som har eksisterende nyreproblem. Før du begynner behandlingen kan legen din be om blodprøver for å vurdere nyrefunksjonen din. Viread kan påvirke nyrene dine under behandling. Legen din kan be om blodprøver i løpet av behandlingen for å overvåke hvordan nyrene dine fungerer. Hvis du er voksen, kan legen be deg redusere din daglige dose av granulat. Ikke reduser dosen din med mindre legen din har bedt deg om det.

Viread tas ikke vanligvis sammen med andre legemidler som kan skade nyrene (se *Andre legemidler og Viread*). Dersom dette er uunngåelig, vil legen din overvåke nyrefunksjonen én gang i uken.

- **Dersom du har osteoporose,** har en historikk med benbrudd eller har benproblemer.

Benproblemer (uttrykt som vedvarende eller forverrede bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat) kan også inntreffe grunnet skade på nyrenes tubulære celler (se pkt. 4, *Mulige bivirkninger*). Si det til legen din dersom du har bensmerter eller benbrudd.

Tenofovirdisoproksil kan også forårsake tap av benmasse. Det mest omfattende bentapet forekom i kliniske studier når pasienter ble behandlet med tenofovirdisoproksil i kombinasjon med en forsterket proteasehemmer.

Alt i alt er det usikkert hvilken effekt tenofovirdisoproksil har på langsiktig benhelse og fremtidig risiko for benbrudd hos barn og voksne pasienter.

Noen voksne pasienter med hiv som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjentegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Si det til legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

- **Informér legen din dersom du tidligere har hatt leversykdommer, inkludert hepatitt.** Pasienter med leversykdommer, inkludert kronisk hepatitt B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har høyere risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverkomplikasjoner. Hvis du har en hepatitt B-infeksjon, vil din lege vurdere nøye hvilken behandling som er den beste for deg. Hvis du tidligere har hatt en leversykdom eller kronisk hepatitt B-infeksjon, kan det være nødvendig for legen din å ta blodprøver for å overvåke leverfunksjonen din.

- **Se opp for infeksjoner.** Hvis du har langtkommet hiv-infeksjon (AIDS) og har en infeksjon, kan du utvikle symptomer på infeksjon og betennelse eller forverring av symptomene på en eksisterende infeksjon når behandling med Viread igangsettes. Disse symptomene kan bety at kroppens forbedrede immunsystem bekjemper infeksjonen. Se opp for tegn på betennelse eller infeksjon kort tid etter at du begynner å ta Viread. **Informér lege omgående** dersom du legger merke til tegn på infeksjon eller betennelse.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvæv) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

- **Snakk med lege eller apotek dersom du er over 65 år.** Bruk av Viread er ikke studert hos pasienter over 65 år. Hvis du er eldre enn dette og foreskrives Viread, vil legen din følge deg nøye opp.

Barn og ungdom

Viread 33 mg/g granulat er **kun egnet** for:

- **Hiv-1-infiserte barn og ungdom i alderen 2 til under 18 år som allerede har blitt behandlet** med andre hiv-legemidler som ikke lenger er fullt ut effektive på grunn av resistensutvikling, eller som har forårsaket bivirkninger.
- **HBV-infiserte barn og ungdom i alderen 2 til under 18 år.**

Viread 33 mg/g granulat er **ikke** egnet for følgende grupper:

- **Ikke for hiv-1-infiserte barn under 2 år.**
- **Ikke for HBV(hepatitt B-virus)-infiserte barn under 2 år.**

For dosering, se pkt. 3, *Hvordan du bruker Viread*.

Andre legemidler og Viread

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- **Ikke slutt å ta noen anti-hiv-legemidler** som legen har skrevet ut til deg når du starter med Viread dersom du har både HBV og hiv.
- **Ikke ta Viread** hvis du allerede tar andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil eller tenofoviralfenamid. Ikke ta Viread sammen med legemidler som inneholder adefovirdipivoksil (et legemiddel som brukes til å behandle kronisk hepatitt B).
- **Det er svært viktig å informere lege dersom du bruker andre legemidler som kan skade nyrene.**

Disse omfatter:

- aminoglykosider, pentamidin eller vankomycin (mot bakteriell infeksjon),
- amfotericin B (mot soppinfeksjon),
- foscarnet, ganciklovir eller cidofovir (mot virusinfeksjon),
- interleukin-2 (behandling mot kreft),
- adefovirdipivoksil (mot HBV),
- takrolimus (for undertrykkelse av immunsystemet),

- ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, for å lindre ben- eller muskelsmerter).
- **Andre legemidler som inneholder didanosin (mot hiv-infeksjon):** Hvis du bruker Viread sammen med andre antivirale legemidler som inneholder didanosin, kan didanosinnivået i blodet øke og CD4-celleantallet reduseres. I sjeldne tilfeller er det rapportert om betennelse i bukspyttkjertelen og melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet), noen ganger med dødelig utfall, når legemidler som inneholder tenofoviridisoproksil og didanosin har blitt brukt sammen. Din lege vil nøye vurdere om du skal behandles med kombinasjoner av tenofovir og didanosin.
- **Det er også viktig at du forteller legen din** hvis du bruker ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir til behandling av en hepatitt C-infeksjon.

Inntak av Viread sammen med mat og drikke

Viread granulat bør blandes med myk mat som ikke krever tygging (for eksempel yoghurt, eplemos eller barnemat). Dersom granulatblandingen tygges, vil den gi en bitter smak.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Hvis du har tatt Viread** i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot hiv risikoen for bivirkninger.
- Hvis du er en mor med HBV og spedbarnet ditt har fått forebyggende behandling mot hepatitt B-overføring ved fødselen, kan det være du kan amme, men snakk med legen først for å få mer informasjon.
- Kvinner som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

Viread kan forårsake svimmelhet. Hvis du føler deg svimmel når du bruker Viread, **må du ikke kjøre bil eller sykle** eller bruke verktøy eller maskiner.

Viread granulat inneholder mannitol

Mannitol kan ha en mild avførende effekt.

3. Hvordan du bruker Viread

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er:

- **Voksne og ungdom i alderen 12 til under 18 år som veier minst 35 kg:** 245 mg, tilsvarende 7,5 skjeer med granulat, én gang daglig.
- **Barn i alderen 2 til under 12 år:** Daglig dose for barn avhenger av vekten til barnet. Barnets lege vil fastslå riktig dose med Viread granulat basert på ditt barns vekt.

Viread granulat bør måles opp med den medfølgende måleskjeen (se figur A):

Hver strøkne måleskje gir 1 g granulat som inneholder 33 mg tenofoviridisoprosil (som fumarat).



Figur A

- Fyll måleskjeen til toppen.
- Bruk den flate kanten på en ren kniv til å stryke av granulat på toppen av skjeen (se figur B).



Figur B

- For $\frac{1}{2}$ skje:
 - Fyll måleskjeen opp til " $\frac{1}{2}$ -streken" på siden (se figur C).



Figur C

- Mål opp korrekt antall strøkne skjeer med granulat i en beholder.
- Du må blande granulat med myk mat som ikke krever tygging, for eksempel yoghurt, eplemos eller babymat. Det trengs én spiseskje (15 ml) med myk mat per strøken skje med granulat. Ikke bland granulat med væsker.
- Granulat som er blandet med mat må tas umiddelbart.
- Ta alt du blander på én gang.
- **Ta alltid den dosen legen din anbefaler.** Dette er for å være sikker på at legemidlet er så effektivt som mulig og for å redusere utviklingen av resistens mot behandlingen. Du må ikke endre dosen, med mindre legen din ber deg om det.
- Legen din kan be deg redusere din daglige dose av granulat **hvis du er voksen og har problemer med nyrene.**
- Hvis du har HBV, kan legen tilby deg en hiv-test for å se om du har både HBV og hiv.

Se pakningsvedleggene for de andre antiretrovirale legemidlene for veiledning om hvordan disse legemidlene skal tas.

Dersom du tar for mye av Viread

Dersom du ved et uhell tar for mye Viread, kan du ha økt risiko for å oppleve mulige bivirkninger med dette legemidlet (se pkt. 4, *Mulige bivirkninger*). Kontakt legen din eller nærmeste legevakt for råd. Ta med deg boksen med granulat, slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Viread

Det er viktig at du ikke går glipp av noen doser med Viread. Dersom du går glipp av en dose, må du finne ut hvor lenge det er siden dosen skulle vært tatt.

- **Hvis det er mindre enn 12 timer** siden den vanligvis skulle vært tatt, ta den så raskt som mulig, og så ta neste dose til vanlig tid.
- **Hvis det er mer enn 12 timer** siden du skulle ha tatt den, skal du ikke ta den dosen du gikk glipp av. Vent, og så ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Hvis du kaster opp under 1 time etter at du har tatt Viread, tar du en ny dose. Du trenger ikke å ta en ny dose hvis du kaster opp mer enn 1 time etter at du har tatt Viread.

Dersom du avbryter behandling med Viread

Ikke slutt å ta Viread uten å ha snakket med legen. Hvis behandlingen med Viread avsluttes, kan effekten av den behandlingen som legen din anbefaler, bli redusert.

Hvis du har hepatitt B eller hiv og hepatitt B samtidig (samtidig infeksjon), er det svært viktig at du ikke avslutter Viread-behandlingen uten først å ha diskutert dette med legen din. Noen pasienter har hatt blodprøver eller symptomer som viste at hepatitten ble verre etter at de sluttet med Viread. Det kan være nødvendig med regelmessige blodprøver i flere måneder etter avsluttet behandling. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å stoppe behandlingen da dette kan føre til at hepatitten forverres hos enkelte pasienter.

- Snakk med legen din før du slutter å ta Viread uansett grunn, særlig hvis du opplever bivirkninger eller har en annen sykdom.
- Informer legen din omgående om nye eller uvanlige symptomer du legger merke til etter avsluttet behandling, spesielt med hensyn til symptomer som normalt er forbundet med din hepatitt B-infeksjon.
- Kontakt lege før du begynner å ta Viread granulat igjen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige alvorlige bivirkninger: informer legen din omgående

- **Melkesyreacidose** (for mye melkesyre i blodet) er en **sjelden** (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter), men alvorlig bivirkning som kan være dødelig. Følgende bivirkninger kan være tegn på melkesyreacidose:
 - dyp, rask pust
 - tretthet

- kvalme, oppkast og magesmerter

→ **Kontakt lege omgående** hvis du tror at du har **melkesyreacidose**.

Andre mulige alvorlige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **mindre vanlige** (dette kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- **smerter i magen** (buken) forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen
- skader på nyrenes tubulære celler

Følgende bivirkninger er **sjeldne** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

- betennelse i nyrene, **store mengder urin og tørsthetsfølelse**
- **endringer i urinen** og **ryggsmarter** forårsaket av nyreproblemer, inkludert nyresvikt
- oppmykning av benbygning (med **bensmerter** og noen ganger med benbrudd som resultat), som kan inntreffe som et resultat av skade på nyrenes tubulære celler
- **fettlever**

→ Hvis du tror du kan ha noen av disse alvorlige bivirkningene må du snakke med lege.

Mest hyppige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **svært vanlige** (disse kan forekomme hos minst 10 av 100 pasienter):

- diaré, oppkast, kvalme, svimmelhet, utslett, svakhetsfølelse

Tester kan også vise:

- reduksjoner i fosfatet i blodet

Andre mulige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **vanlige** (disse kan forekomme hos inntil 10 av 100 pasienter):

- Hodepine, magesmerte, tretthetsfølelse, oppblåsthet, luft i magen, tap av benmasse

Tester kan også vise:

- problemer med leveren

Følgende bivirkninger er **mindre vanlige** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- nedbrytning av muskler, muskelsmerter eller –svakhet

Tester kan også vise:

- nedsatt mengde kalium i blodet
- økt kreatininnivå i blodet
- problemer med bukspyttkjertelen

Nedbrytning av muskler, oppmykning av benbygning (med bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat), muskelsmerter, muskelsvakhet og nedsatte mengder med kalium eller fosfat i blodet kan inntreffe som et resultat av skade på nyrenes tubulære celler.

Følgende bivirkninger er **sjeldne** (disse kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

- smerter i magen (buken) som forårsakes av betennelse i leveren
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Viread

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter {EXP}. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Viread

- **Virkestoff er** tenofovir. Ett gram Viread granulat inneholder 33 mg tenofovirdisoproksil (som fumarat).
- **Andre innholdsstoffer er** etylcellulose (E462), hydroksypropylcellulose (E463), mannitol (E421) og silikondioksid (E551). Se pkt. 2 "Viread granulat inneholder mannitol".

Hvordan Viread ser ut og innholdet i pakningen

Dette legemidlet består av hvitt, drasjert granulat. Granulat leveres i en boks som inneholder 60 g granulat og en måleskje medfølger.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for tenofovirdisoproksil er de vitenskapelige konklusjonene fra PRAC som følger:

Basert på tilgjengelige data om beintetthetsreduksjon fra kliniske studier, litteratur, spontane rapporter og med tanke på en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom tenofovirdisoproksil og benmineraltetthet er minst en rimelig mulighet. PRAC vurderer det også slik at gjeldende advarsel/forholdsregel om effekter på bein bør styrkes ytterligere. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil, skal endres i samsvar med dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling, støtter CHMP PRACs overordnede konklusjoner og grunnlag for anbefalingen.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for tenofovirdisoproksil mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder tenofovirdisoproksil er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).