

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tenofovir disoproxil STADA 245 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (sukkinaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 105 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Vaaleansinisiä, mantelinmuotoisia kalvopäällysteisiä tabletteja, kooltaan noin 17,0 mm x 10,5 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

HIV-1-infektio

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu kombinaatiohoitoon muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1-tartunnan saaneille aikuisille.

Tenofoviirin aikuisilla todennettu hyöty HIV-1-infektiossa perustuu aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyn tutkimuksen tuloksiin, mukaan lukien potilaita, joilla oli korkea viruskuormitus (> 100 000 kopiota/ml) ja tutkimuksiin, joissa tenofoviiri lisättiin vakaaseen ylläpitohoitoon (pääasiassa kolmoishoito) potilailla, jotka aiemmin olivat saaneet antiretroviraalista hoitoa ja joilla oli varhaisessa vaiheessa todettu virologinen epäonnistuminen (< 10 000 kopiota/ml, suurimmalla osalla potilaista ollessa < 5 000 kopiota/ml).

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu myös HIV-1-tartunnan saaneiden 12- < 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, kun potilailla on NRTI-resistenssi tai toksisuuksia, joiden vuoksi ensilinjan lääkevalmisteita ei voi käyttää.

Päätöksen antaa Tenofovir disoproxil Stada -valmistetta potilaille, joilla on HIV-1-infektio ja joita on hoidettu antiretroviraalisilla lääkeaineilla, tulee perustua potilaan yksilölliseen virusresistenssitestaukseen ja/tai hoitohistoriaan.

Hepatiitti B -infektio

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu sellaisten kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavien aikuisten hoitoon, joilla on:

- maksasairaus ilman vajaatoimintaa, näyttöä aktiivisesta virusreplikaatiosta, jatkuvasti koholla olevat seerumin alaniiniaminotransferaasitasot (ALAT) ja histologista näyttöä aktiivisesta tulehduksesta ja/tai fibroosista (ks. kohta 5.1).
- näyttöä lamivudiiniresistentistä hepatiitti B -viruksesta (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).
- dekompensoitu maksasairaus (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu sellaisten kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavien 12- < 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, joilla on:

- maksasairaus ilman vajaatoimintaa ja näyttöä aktiivisesta immuunisairaudesta, ts. aktiivisesta virusreplikaatiosta ja jatkuvasti koholla olevista seerumin alaniiniaminotransferaasitasoista (ALAT), tai kohtalaisen tai vaikean tulehduksen ja/tai fibroosin osoittava histologinen näyttö. Pediatrien potilaiden lääkityksen aloittamista koskevaa päätöksentekoa käsitellään kohdissa 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion ja/tai kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

HIV-1 ja krooninen hepatiitti B

Aikuiset sekä 12 – < 18-vuotiaat nuoret, jotka painavat ≥ 35 kg:

Suosittelun Tenofovir disoproxil Stada -annos HIV:n hoitoon tai kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon on 245 mg (yksi tabletti) kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa.

Pediatrien (nuorten) potilaiden hoitopäätöksen tulee perustua potilaan tarpeiden huolelliseen harkintaan ja voimassaoleviin pediatriin hoito-ohjeisiin sekä ottaen huomioon myös lähtötason histologisten tietojen arvo. Jatkuvan hoidon tuottaman pitkäkestoisen virologisen suppressioon hyötyjä on punnittava suhteessa pitkittyneen hoidon riskeihin, joita ovat esimerkiksi resistentin hepatiitti B -viruksen ilmaantuminen sekä luu- ja munuaistoksisuuden pitkäaikaisiin vaikutuksiin liittyvät epävarmuustekijät (ks. kohta 4.4).

Seerumin ALAT-arvon on oltava pysyvästi kohonnut vähintään 6 kuukauden ajan ennen sellaisten pediatrien potilaiden hoitamista, joilla on HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B -infektio, joka johtuu maksasairaudesta ilman vajaatoimintaa, ja vähintään 12 kuukauden ajan ennen sellaisten potilaiden hoitamista, joiden tauti on HBeAg-negatiivinen.

Hoidon kesto aikuisilla ja nuorilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B

Hoidon ihanteellista kestoja ei tunneta. Hoidon lopettamista voidaan harkita seuraavissa tapauksissa:

- HBeAg-positiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään 12 kuukautta HBe-serokonversion vahvistamisen jälkeen (HBeAg:n häviäminen ja HBV DNA:n häviäminen anti-HBe:n havaitsemisen yhteydessä osoitettuna kahdessa peräkkäisessä seeruminäytteessä, joiden välillä on vähintään 3–6 kuukautta) tai HBs-serokonversioon tai tehon katoamiseen saakka (ks. kohta 4.4). Seerumin ALAT- ja HBV DNA-tasoja on seurattava säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen myöhäisen virologisen relapsin havaitsemiseksi.
- HBeAg-negatiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään HBs-serokonversioon saakka tai kunnes saadaan näyttöä tehon katoamisesta. Hoidon lopettamista voidaan harkita myös, kun on saavutettu vakaa virologinen suppressio (kesto vähintään kolme vuotta), edellyttäen, että seerumin ALAT- ja HBV DNA -tasojen seurataan säännöllisesti hoidon päättymisen jälkeen mahdollisen myöhäisen virologisen relapsin havaitsemiseksi. Hoidon jatkuessa yli 2 vuotta suositellaan säännöllistä uudelleen arviointia, jotta vahvistetaan valitun hoidon jatkamisen edelleen sopivan potilaalle.

Hoidon lopettamista ei suositella, jos aikuisella potilaalla on dekompensoitu maksasairaus tai kirroosi.

Pediatriset potilaat

Tenofoviirisoprosiilia käytetään pienennettyinä annoksina HIV-1-tartunnan saaneiden 2- < 12-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoitoon. Tenofovir disoproxil Stada -valmistetta on saatavilla vain 245 mg:n kalvopäällysteisinä tabletteina, joten se ei sovi käytettäväksi 2- < 12-vuotiaille pediatrisille potilaille. Muiden sopivien lääkeainosten saatavuus voidaan tarkastaa.

Tenofoviirisoprosiin turvallisuuksi ja tehoa < 2-vuotiaiden lasten HIV-1-infektion tai kroonisen hepatiitti B -infektion hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Unohtunut annos

Jos potilas unohtaa ottaa Tenofovir disoproxil Stada -annoksen ja muistaa sen 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa Tenofovir disoproxil Stada -valmistetta ruuan kanssa mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Tenofovir disoproxil Stada -valmisteen ja muistaa sen vasta yli 12 tunnin kuluttua ja kun on jo melkein aika ottaa seuraava annos, potilaan ei tule ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa Tenofovir disoproxil Stada -valmisteen ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen tabletti. Jos potilas oksentaa yli 1 tunnin kuluttua Tenofovir disoproxil Stada -valmisteen ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa toista annosta.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Tietoja, joiden perusteella voitaisiin tehdä annostussuositus yli 65-vuotiaille potilaille, ei ole saatavissa (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviiri poistuu elimistöstä munuaisten kautta ja tenofoviirialtistus suurenee heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä potilailla.

Aikuiset

Tenofoviirisoprosiin turvallisuuksi ja tehosta aikuispotilailla, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), on rajallista tietoa, ja pitkän aikavälin turvallisuustietoja ei ole arvioitu lievästi heikentyneen munuaisten toiminnan (kreatiniinipuhdistuma 50-80 ml/min) osalta. Sen vuoksi tenofoviirisoprosiilia tulee käyttää aikuispotilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Annosvälin muuttamista suositellaan aikuispotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min mukaan lukien hemodialyysipotilaat.

Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma 50-80 ml/min)

Rajallinen tieto kliinisistä tutkimuksista tukee 245 mg tenofoviirisoprosiin päivittäisen kerta-annoksen käyttöä potilaille, joilla on lievästi heikentynyt munuaisten toiminta.

Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-49 ml/min)

Jos pienemmän annoksen antaminen ei ole mahdollista, voidaan käyttää 245 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja pidennetyillä annosväleillä. 245 mg tenofoviirisoprosiin annostelua 48 tunnin välein voidaan käyttää perustuen kerta-annoksen farmakokineettisten tietojen mallitukseen HIV-negatiivisilla henkilöillä ja henkilöillä, joilla ei ole HBV-infektiota, mutta joilla on eriasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien henkilöt, joilla on vaativa loppuvaiheen munuaistauti ja jotka saavat hemodialyysihoitoa. Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Siitä syystä kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa on syytä seurata tarkoin näillä potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) ja hemodialyysipotilaat

Jos pienemmän annoksen antaminen ei ole mahdollista ja jos vaihtoehtoista hoitoa ei ole käytettävissä, voidaan käyttää 245 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja pidennetyillä annosväleillä seuraavasti:

Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta: 245 mg tenofoviirisoproksiilia voidaan antaa 72-96 tunnin välein (annostelu kahdesti viikossa).

Hemodialyysipotilaat: 245 mg tenofoviirisoproksiilia voidaan antaa 7 päivän välein hemodialyysihoidon jälkeen*.

Näitä annosvälin muutoksia ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Simulaatioissa on saatu viitteitä siihen, että pidennetty annosväli tenofoviiri 245 mg kalvopäällysteisiä tabletteja käytettäessä ei ole ihanteellinen ja saattaa johtaa toksisuuden lisääntymiseen ja mahdollisesti riittämättömään vasteeseen. Siitä syystä kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

*Normaalisti annostus kerran viikossa jos noin 4 tunnin kestoisia hemodialyysihoidoja on kolme viikossa, muutoin yhteensä 12 tunnin dialyysihoidon jälkeen.

Annossuosituksia ei voida antaa potilaille, jotka eivät saa hemodialyysihoidoa ja joiden kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min.

Pediatriset potilaat

Tenofoviirisoproksiilin käyttöä ei suositella pediatrisille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt maksan toiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan toiminnan heikentymistä sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Jos tenofoviirin käyttö lopetetaan potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B -infektio samanaikaisen HIV-infektion kanssa tai ilman sitä, näitä potilaita tulee seurata tarkoin hepatiitin pahenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Tenofovir disoproxil Stada -tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa.

Jos potilaan on vaikea niellä kalvopäällysteisiä tabletteja, Tenofovir disoproxil Stada 245 mg kalvopäällysteiset tabletit voidaan poikkeustapauksissa murskata ja sekoittaa vähintään 100 ml:aan vettä, appelsiinimehua tai viinirypälemehua, joka juodaan välittömästi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä tietoa

HIV-vasta-ainetestiä tulee tarjota kaikille HBV-infektiopotilaille ennen tenofoviirisoproksiilihoidon aloittamista (ks. alla *Samanaikainen HIV-1- ja hepatiitti B -infektio*).

Hepatiitti B

Potilaille tulee kertoa, ettei tenofoviirisoproksiilin ole osoitettu ehkäisevän riskiä HBV:n tarttumisesta toisiin ihmisiin seksuaalikäytössä tai veriteitse. Tarkoituksenmukaisten varotoimien käyttöä tulee jatkaa.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

- Tenofovir disoproxil Stada -valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviirisoprosiililla tai tenofoviirilafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.
- Tenofovir disoproxil Stada -valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.
- Tenofoviirisoprosiiliin ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Kolmoisyhdistelmähoito nukleosideilla/nukleotideilla

Korkeita määriä virologisia epäonnistumisia ja resistenssin kehittymistä on raportoitu hoidon varhaisessa vaiheessa HIV-potilailla, kun tenofoviirisoprosiilia oli käytetty yhdessä lamivudiinin ja abakaviirin kanssa, sekä lamivudiinin ja didanosiinin kanssa kerran päivässä annosteltuna.

Munuais- ja luuvaikutukset aikuisväestössä

Vaikutukset munuaisiin

Tenofoviiri poistuu pääasiassa munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoimintaa, heikentyneitä munuaisten toimintaa, kohonneita kreatiniiniarvoja, hypofosfatemiaa ja proksimaalista tubulopatiaa (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) on raportoitu esiintyneen käytettäessä tenofoviirisoprosiilia kliinisesti (ks. kohta 4.8).

Munuaisten seuranta

On suositeltavaa, että kaikkien potilaiden kreatiniinipuhdistuma lasketaan ennen tenofoviirisoprosiilihoitoa aloittamista ja että munuaisten toimintaa (kreatiniinipuhdistumaa ja seerumin fosfaattia) myös seurataan 2-4 viikon ja 3 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen 3-6 kuukauden välein potilailla, joilla ei ole heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijää. Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski, munuaisten toiminnan tiheämpi seuranta on tarpeen.

Munuaismoireiden hoitaminen

Jos seerumin fosfaatti on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinipuhdistuma on laskenut < 50 ml/min kenellä tahansa tenofoviirisoprosiilia saavalla aikuispotilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Tenofoviirisoprosiilihoitoa keskeyttämistä tulee myös harkita aikuispotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on laskenut < 50 ml/min tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Tenofoviirisoprosiilihoitoa keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden vaara

Tenofoviirisoprosiiliin käyttöä samanaikaisesti nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa tai näitten äskettäisen käytön jälkeen tulee välttää (esim. aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarnaatti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri tai interleukiini-2). Munuaisten toimintaa tulee seurata viikoittain potilailla, joiden on pakko käyttää samanaikaisesti tenofoviirisoprosiilia ja nefrotoksisia lääkkeitä.

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu aloitettaessa suuri annos tai useita ei-steroidirakenteisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeet) potilailla, jotka saavat tenofoviirisoprosiilihoitoa ja joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijä. Jos tenofoviirisoprosiilia annostellaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, munuaisten toimintaa tulee seurata riittävästi.

Korkeampi heikentyneen munuaisten toiminnan riski on raportoitu potilailla, jotka saavat tenofoviirisoprosiilia yhdistelmänä ritonavirin tai kobisistaatilla tehostetun proteaasin estäjän kanssa. Munuaisten toiminnan tarkka seuranta on tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.5). Potilailla, joilla on

heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijä, on huolellisesti harkittava tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista antoa tehostetun proteaasin estäjän kanssa.

Tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu kliinisesti potilailla, jotka saavat lääkevalmisteita, jotka erittyvät saman munuaisreittein, mukaan lukien kuljettajaproteiinit *human organic anion transporter* (hOAT) 1 ja 3 tai MRP 4, kautta (esim. sidofoviiri, tunnettu nefrotoksinen lääkevalmiste). Nämä munuaisten kuljettajaproteiinit saattavat olla vastuussa tenofoviirin ja sidofoviirin erittymisestä munuaistiehyissä ja osittain näiden poistumisesta munuaisten kautta. Lääkevalmisteiden, jotka erittyvät samaa munuaisreittiä, mukaan lukien kuljettajaproteiinit hOAT 1 ja 3 tai MRP 4, farmakokinetiikka saattaa taten muuttua, jos niitä käytetään samanaikaisesti. Ellei välttämätöntä, näiden samaa munuaisreittiä erittyvien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, munuaisten toimintaa tulee seurata viikoittain (ks. kohta 4.5).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviiridisoproksiilin munuaisturvallisuutta on tutkittu ainoastaan hyvin vähän aikuispotilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min).

Aikuispotilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min, mukaan lukien hemodialyysipotilaat

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuudesta ja tehosta potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, on rajallisesti tietoa. Sen vuoksi tenofoviiridisoproksiilia tulee käyttää vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä ei suositella potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) eikä hemodialyysia tarvitsevilla potilailla. Jos vaihtoehtoista hoitoa ei ole käytettävissä, annosväliä tulee muuttaa ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Luustoon liittyvät vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilin aiheuttamaan proksimaaliseen tubulopatiaan saattaa liittyä luustomuutoksia, kuten osteomalasiaa, joka voi ilmetä jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja harvinaisissa tapauksissa myötävaikuttaa murtumien syntymiseen (ks. kohta 4.8).

Tenofoviiridisoproksiilin käytön yhteydessä on todettu luuntiheyden (bone mineral density, BMD) pienenemistä HIV- tai HBV-infektiopotilailla tehdyissä, enintään 144 viikkoa kestäneissä satunnaistetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tämä BMD:n pieneneminen yleensä korjaantui hoidon lopettamisen jälkeen.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) BMD:n alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa. Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviiridisoproksiilihoitoon liittyy luustomuutoksia ja tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista luiden terveyteen ja murtumariskiin on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja potilailla, joilla on osteoporoosi tai joilla on aiemmin ollut luunmurtumia.

Jos epäillään tai havaitaan luustomuutoksia, on konsultoitava asiantuntijaa.

Munuais- ja luuvaikutukset pediatriisilla potilailla

Luu- ja munuaistoksisuuden pitkäaikaisiin vaikutuksiin liittyy epävarmuutta. Lisäksi munuaistoksisuuden peruuntuvuutta ei voida täysin varmistaa. Tämän vuoksi suositellaan monitieteellistä lähestymistapaa, jotta hoidon hyöty-riskisuhde voidaan punnita riittävässä määrin tapauskohtaisesti, tarvittava hoidon aikaisen seurannan määrä päättää (mukaan lukien päätös hoidon keskeyttämisestä) ja lisälääkityksen tarvetta harkita.

Vaikutukset munuaisiin

Munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia, jotka viittaavat proksimaaliseen tubulopatiaan, on ilmoitettu HIV-1-tartunnan saaneilla pediatriisilla potilailla iältään 2-12 vuotta kliinisessä tutkimuksessa GS-US-104-0352 (katso kohdat 4.8 ja 5.1).

Munuaisten seuranta

Munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma ja seerumin fosfaatti) on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja niiden arvoja on seurattava hoidon aikana kuten aikuisilla (ks. yllä).

Munuaissairauksien hoitaminen

Jos seerumin fosfaatti on vahvistetusti $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l) kenellä tahansa tenofoviirisoprosiilia saavalla pediatriisella potilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Jos munuaisten poikkeavaa toimintaa epäillään tai havaitaan, on konsultoitava nefrologia ja harkittava tenofoviirisoprosiilihoidon keskeyttämistä.

Tenofoviirisoprosiilihoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden vaara

Aikuisille annetut suositukset ovat voimassa (ks. yllä).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviirisoprosiilin käyttöä ei suositella pediatriisille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.2). Tenofoviirisoprosiilihoitoa ei saa aloittaa pediatriisille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ja hoito on lopetettava pediatriisilla potilailla, joille kehityy heikentynyt munuaisten toiminta tenofoviirisoprosiilihoidon aikana.

Luustoon liittyvät vaikutukset

Tenofoviiri voi aiheuttaa BMD:n alenemista. Näiden tenofoviirisoprosiiliin liittyvien BMD:n muutosten vaikutuksia luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin ei ole varmuutta (ks. kohta 5.1).

Jos pediatriisilla potilailla havaitaan tai epäillään luustomuutoksia, on konsultoitava endokrinologia ja/tai nefrologia.

Maksasairaus

Tiedot turvallisuudesta ja tehosta maksansiirtopotilailla ovat hyvin rajallisia.

Tenofoviirisoprosiilin turvallisuudesta ja tehosta on rajallisesti tietoa HBV-infektiopotilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus ja joiden Child-Pugh-Turcotte (CPT)-pisteet ovat > 9 . Näillä potilailla saattaa olla suurempi riski saada vakavia maksan tai munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia. Sen vuoksi maksan ja sapen sekä munuaisten parametrejä tulee seurata tarkoin tällä potilasryhmällä.

Hepatiitin paheneminen

Paheneminen hoidon aikana: Kroonisen hepatiitti B -infektion spontaani paheneminen on suhteellisen yleistä, ja sille on ominaista seerumin ALAT-tason tilapäinen nousu. Kun antiviraalinen hoito on aloitettu, seerumin ALAT-taso saattaa nousta joillakin potilailla (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on maksasairaus ilman vajaatoimintaa, tähän seerumin ALAT-tason nousuun ei yleensä liity seerumin bilirubiinipitoisuuden lisääntymistä tai maksan vajaatoimintaa. Kirroosipotilailla saattaa olla suurempi riski maksan vajaatoimintaan hepatiitin pahenemisen jälkeen, minkä vuoksi heitä tulee seurata tarkoin hoidon aikana.

Paheneminen hoidon loputtua: Hepatiitin akuuttia pahenemista on myös raportoitu potilailla, jotka ovat lopettaneet hepatiitti B -hoidon. Hoidon jälkeiseen pahenemiseen liittyy yleensä HBV DNA-arvon

nousu, ja suurin osa tapauksista vaikuttaa itsestään rajoittuvilta. On kuitenkin raportoitu vakavia pahenemisia mukaan lukien kuolemantapauksia. Maksan toimintaa tulee seurata säännöllisesti sekä kliinisesti että laboratoriokokein vähintään 6 kuukauden ajan hepatiitti B -hoidon päätyttyä. Tarvittaessa hepatiitti B -hoidon jatkaminen saattaa olla tarpeen. Hoidon lopettamista ei suositella, jos potilaalla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, sillä hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen voi johtaa maksan vajaatoimintaan.

Maksasairauden pahenemiset ovat erityisen vakavia ja joissakin tapauksia kuolemaan johtavia potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus.

Samanaikainen hepatiitti C- tai D -infektio: Tenofoviirin tehosta potilailla, joilla on samanaikainen hepatiitti C- tai D -virusinfektio, ei ole tietoja.

Samanaikainen HIV-1- ja hepatiitti B -infektio: HIV-resistenssin kehittymisen riskin vuoksi tenofoviirisoprosiilia tulee käyttää ainoastaan osana asianmukaista antiretroviraalista yhdistelmähoitoa potilailla, joilla on samanaikainen HIV-/HBV-infektio. Potilailla, joilla jo entuudestaan on maksan toiminnan heikentyminen, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, maksan toimintahäiriötä esiintyy useammin antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aikana. Siitä syystä heitä tulee tarkkailla normaalikäytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla todetaan maksasairauden pahenemista, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava. On kuitenkin huomioitava, että ALAT-tason nousu voi liittyä HBV-puhdistumaan tenofoviirihoitoa aikana, ks. edellä *Hepatiitin paheneminen*.

Käyttö tiettyjen hepatiitti C -viruslääkkeiden kanssa

On osoitettu, että tenofoviirisoprosiilin anto yhdessä ledipasviirin ja sofosbuviriin, sofosbuviriin ja velpatasviiriin tai sofosbuviriin, velpatasviiriin ja voksilapreviriin yhdistelmän kanssa suurentaa tenofoviiripitoisuuksia plasmassa, etenkin kun käytetään samanaikaisesti HIV-lääkitystä, joka sisältää tenofoviirisoprosiilia ja farmakokinetiikan tehostajaa (ritonaviiria tai kobisistaattia). Ledipasviiriin ja sofosbuviriin, sofosbuviriin ja velpatasviiriin tai sofosbuviriin, velpatasviiriin ja voksilapreviriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan kanssa käytetyn tenofoviirisoprosiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Ledipasviiriin ja sofosbuviriin, sofosbuviriin ja velpatasviiriin tai sofosbuviriin, velpatasviiriin ja voksilapreviriin yhdistelmän sekä tenofoviirisoprosiilin samanaikaiseen antoon yhdessä tehostetun HIV-proteaasin estäjän (esim. atatsanaviiriin tai darunaviiriin) kanssa liittyvät mahdolliset riskit ja hyödyt on otettava huomioon, etenkin potilailla, joilla munuaisten toimintahäiriön riski on suurentunut. Ledipasviiriin ja sofosbuviriin, sofosbuviriin ja velpatasviiriin tai sofosbuviriin, velpatasviiriin ja voksilapreviriin yhdistelmää samanaikaisesti tenofoviirisoprosiilin ja tehostetun HIV-proteaasin estäjän kanssa saavia potilaita on seurattava tenofoviirisoprosiilin liittyvien haittavaikutusten varalta.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava klinisen käytännön mukaisesti.

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* -altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia.

Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset

häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapsen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä

Niille HIV-potilaille, joiden immuunipuutos on vaikea CART-hoitoa aloitettaessa, voi kehittyä tulehduksellinen reaktio oireita aiheuttamattomille tai residuaalisille opportunistisille taudinaiheuttajille, ja se voi aiheuttaa vakavia kliinisiä sairauksia tai pahentaa oireita. Yleensä tällaisia reaktioita on havaittu ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina CART-hoidon aloittamisen jälkeen. Tärkeitä esimerkkejä ovat sytomegaloviruksen aiheuttama verkkokalvotulehdus, yleistyneet ja/tai paikalliset mykobakteeri-infektiot ja Pneumocystis jirovecii -bakteerin aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdukseen viittaavat oireet on arvioitava ja niiden hoito on aloitettava tarvittaessa. Myös autoimmunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmunihepatiitti) on ilmoitettu esiintyvän elpyvän immuniteetin yhteydessä. Näiden sairauksien ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee, ja näitä reaktioita voi ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen CART-hoidon yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Iäkkäät

Tenofoviirisoprosiilia ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita tenofoviirisoprosiililla.

Apuaineet

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia. Siksi potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

In vitro -kokeiden tuloksiin ja tenofoviirin tunnettuun poistumistiehen perustuen mahdollisuus CYP450-välitteisiin yhteisvaikutuksiin on alhainen tenofoviirin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisessa käytössä.

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Tenofovir disoproxil Stada -valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviirisoprosiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Tenofovir disoproxil Stada -valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

Didanosiini

Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet

Koska tenofoviiri poistuu ensisijassa munuaisten kautta, tenofoviiridisoproksiilin antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka vähentävät munuaisten toimintaa tai kilpailevat aktiivisesta tubulaarisesta erityksestä kuljettajaproteiinien hOAT 1, hOAT 3 tai MRP 4 (esim. sidofoviiri) kautta, voi lisätä tenofoviirin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuutta seerumissa.

Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä samanaikaisesti nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa tai näitten äskettäisen käytön jälkeen tulee välttää. Joitakin esimerkkejä ovat mm. aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarnaatti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri tai interleukiini-2 (ks. kohta 4.4).

Koska takrolimuusi voi vaikuttaa munuaisten toimintaan, tarkkaa seuranta suositellaan, kun sitä annetaan samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilin kanssa.

Muita yhteisvaikutuksia

Alla olevassa taulukossa 1 esitetään tenofoviiridisoproksiilin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (taulukossa "↑" = suurenee, "↓" = pienenee, "↔" = ei muutosta, "b.i.d." = kahdesti päivässä, "q.d." = kerran päivässä).

Taulukko 1: Tenofoviiridisoproksiilin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Antiretroviraliset lääkkeet		
Proteaasin estäjät		
Atatsanaviiri/Ritonaviiri (300 q.d./100 q.d.)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofoviiri: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Lopinaviiri/Ritonaviiri (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinaviiri/ritonaviiri: Ei merkittävää vaikutusta lopinaviirin/ritonaviirin PK-parametreihin. Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).

Darunaviiri/Ritonaviiri (300/100 b.i.d.)	Darunaviiri: Ei merkittävää vaikutusta darunaviirin/ritonaviirin PK-parametreihin. Tenofoviiri: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
NRTI-lääkkeet		
Didanosiini	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiinin systeemistä altistusta 40-60 %.	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Suurentunut systeeminen didanosiiialtistus saattaa suurentaa didanosiinin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoositapauksia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solun määrän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiinin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.
Adefoviiri-dipivoksiili	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviiridisoproksiilia ei saa antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa (ks. kohta 4.4).
Entekaviiri	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ei kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, kun tenofoviiridisoproksiilia annettiin samanaikaisesti entekaviirin kanssa.
Hepatiitti C -viruslääkkeet		
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg/400 mg q.d.) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabiini/tenofoviiri- disoproksiili (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviiri: AUC: ↑ 96 % C _{max} : ↑ 68 % C _{min} : ↑ 118 % Sofosbuviri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² :	Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin ja sofosbuviriin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten

	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 %</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>munuaistoiminnan häiriötä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksili (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 %</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriötä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksili</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiiniin</p>

(600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriötä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriötä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + dolutegraviiri (50 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriötä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

päivässä)	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %</p>	
Sofosbuviiiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridi soproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	<p>Sofosbuviiiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 %</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 %</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 %</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviiirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviiirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>
Sofosbuviiiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) +	<p>Sofosbuviiiri: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviiirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa</p>

<p>emtricitabiini/tenofoviiriidi soproksiiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %</p>	<p>saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + lopinaviiri/ritonaviiri (800 mg / 200 mg kerran päivässä) + emtricitabiini/tenofoviiriidi soproksiiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviri: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Lopinaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviri/velpatasviiri</p>	<p>Sofosbuviri:</p>	<p>Annoksen muuttamista ei</p>

<p>(400 mg / 100 mg kerran päivässä) + raltegraviiri (400 mg kahdesti päivässä) + emtricitabiini/tenofoviiridin soproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %</p>	<p>suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriötä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + efavirentsi/emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 %</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %</p>	<p>Sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä efavirentsin samanaikaisen käytön odotetaan vähentävän velpatasviirin pitoisuutta plasmassa. Sofosbuviriin ja velpatasviirin samanaikainen anto efavirentsin kanssa ei ole suositeltavaa.</p>
<p>Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + emtricitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili</p>	<p>Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²:</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.</p>

<p>(200 mg / 25 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpiviiriini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %</p>	<p>kuten munuaistoiminnan häiriötä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuvii/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg + 100 mg kerran päivässä)³ + darunaviiri (800 mg kerran päivässä) + ritonaviiri (100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuvii: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ei arvioitu</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ei arvioitu</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksilapreviiri: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 %</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviiin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriötä. Sofosbuviiin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>

	C _{max} : ↑ 48 % C _{min} : ↑ 47 %	
Sofosbuviiiri (400 mg q.d.) + efavirentsi/emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiiri: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.

¹ Tiedot perustuvat samanaikaiseen antoon ledipasviiriin ja sofosbuviiiriin yhdistelmän kanssa. Kun lääkkeet annettiin porrastetusti (12 tunnin välein), saatiin samankaltaiset tulokset.

² Sofosbuviiirin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

³ Tutkimus, joka toteutettiin ylimääräisellä 100 mg:n voksilapreviiriannoksella, jotta saavutettaisiin hepatiitti C -virusinfektiota sairastavilla potilailla odotettavissa olevat voksilapreviirialtistukset.

Muiden lääkevalmisteiden kanssa suoritettavat tutkimukset

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ollut, kun tenofoviiridisoproksiilia annettiin samanaikaisesti emtrisitabiinin, lamivudiinin, indinaviirin, efavirentsin, nelfinaviirin, sakinaviirin (tehostettu ritonaviirilla), metadonin, ribaviniirin, rifampisiinin, takrolimuusin tai hormonaalisen norgestimaattia/etinyliestradiolia sisältävän ehkäisyvalmisteen kanssa.

Tenofoviiridisoproksiili otetaan ruuan kanssa, koska ruoka nostaa tenofoviiriin hyötyosuutta (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) tenofoviiridisoproksiilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos hoito on tarpeen.

Kirjallisuudessa on osoitettu, että altistuminen tenofoviiridisoproksiilille kolmannen raskauskolmanneksen aikana pienentää äidiltä saadun HBV-tartunnan riskiä imeväiselle, jos äidille annetaan tenofoviiridisoproksiilia sen lisäksi, että imeväiselle annetaan B-hepatiitti-immunoglobuliinia ja B-hepatiittirokote.

Kolmessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa kaikkiaan 327:lle raskaana olevalle naiselle, joilla oli krooninen HBV-infektio, annettiin tenofoviiridisoproksiilia (245 mg) kerran päivässä raskausviikoista 28–32 alkaen siihen asti, että synnytyksestä oli kulunut 1–2 kuukautta. Naisten ja heidän lastensa seuranta kesti enintään 12 kuukautta synnytyksen jälkeen. Näistä tuloksista ei ole käynyt ilmi turvallisuussignaaleja.

Imetys

Hepatiitti B:tä sairastava äiti voi yleensä imettää lastaan, jos lapsi on saanut vastasyntyneenä asianmukaista hoitoa hepatiitti B:n ehkäisemiseksi.

Tenofoviiri erittyy ihmisen rintamaitoon hyvin pieninä pitoisuuksina, ja rintamaidon välityksellä tapahtuvan imeväisen altistuksen katsotaan olevan merkityksetön. Vaikka pitkäaikaistietoja on vain vähän, rintaruokituilla imeväisillä ei ole ilmoitettu haittavaikutuksia, ja äidit, joilla on HBV-tartunta ja jotka käyttävät tenofoviiridisoproksiilia, voivat imettää.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

Tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksesta hedelmällisyyteen on rajallisesti kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu tenofoviiridisoproksiilin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille tulee kuitenkin kertoa, että huimausta on raportoitu tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

HIV-1 ja hepatiitti B: Tenofoviiridisoproksiilia saavilla potilailla on harvoin raportoitu heikentynyttä munuaisten toimintaa ja munuaisten vajaatoimintaa sekä melko harvoin proksimaalista tubulopatiaa (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä), joka johtaa joskus luustomuutoksiin (myötävaikuttavat harvoin murtumiin). Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan tenofoviiria saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

HIV-1: Arviolta kolmanneksella potilaista voidaan odottaa haittavaikutuksia hoidettaessa tenofoviiridisoproksiililla yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa. Nämä vaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia maha-suoli-alueeseen liittyviä oireita. Noin 1 % tenofoviiridisoproksiililla hoidetuista aikuispotilaista keskeytti hoidon ruuansulatuskanavaan liittyvien oireiden vuoksi.

Hepatiitti B: Arviolta neljänneksellä potilaista voidaan odottaa haittavaikutuksia hoidettaessa tenofoviiridisoproksiililla; näistä haittavaikutuksista suurin osa on lieviä. HBV-infektipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin esiintyvä tenofoviiridisoproksiilin haittavaikutus oli pahoinvointi (5,4 %).

Hepatiitin akuuttia pahenemista on raportoitu potilailla hoidon aikana sekä potilailla, jotka ovat lopettaneet hepatiitti B -hoidon (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten arviointi tenofoviiridisoproksiilin osalta perustuu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoilletulon jälkeisistä kokemuksista saatuihin turvallisuustietoihin. Kaikki haittavaikutukset esitetään taulukossa 2.

HIV-1:tä koskevat kliiniset tutkimukset: HIV-1:tä koskevien kliinisten tutkimustietojen mukaisten haittavaikutusten arviointi perustuu kokemuksiin kahdesta tutkimuksesta 653 aiemmin hoidetulla potilaalla, jotka olivat saaneet tenofoviiridisoproksiilia (n = 443) tai plaseboa (n = 210) yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa 24 viikon ajan ja myös vertailevasta, kontrolloidusta

kaksoissokkotutkimuksesta, jossa 600 aiemmin hoitamaton potilasta sai 144 viikon ajan tenofoviiridisoprosiilia 245 mg (n = 299) tai stavudiinia (n = 301) yhdessä lamivudiinin ja efavirentsin kanssa.

Hepatiitti B:tä koskevat kliiniset tutkimukset: HBV:ta koskevien kliinisten tutkimustietojen mukaisten haittavaikutusten arviointi perustuu ensisijaisesti kokemuksiin kahdesta vertailevasta, kontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta, joissa 641 aikuispotilasta, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja maksasairaus ilman vajaatoimintaa, sai 48 viikkoa 245 mg tenofoviiridisoprosiilia päivittäin (n = 426) tai 10 mg adefoviiridipivoksiilia päivittäin (n = 215). 384 viikon jatkuvan hoidon aikana havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia tenofoviiridisoprosiilin turvallisuusprofiilin kanssa. Ensimmäisten 4 hoitoviikon jälkeen ensivaiheen lasku oli noin -4,9 ml/min (käytettäessä Cockcroft-Gaultin kaavaa) tai -3,9 ml/min/1,73 m² (käytettäessä MDRD-kaavaa [*modification of diet in renal disease*]), minkä jälkeen tenofoviiridisoprosiililla hoidetuilla potilailla ilmoitettu munuaisten toiminnan vuosittaisen heikkenemisen nopeus lähtötason jälkeen oli -1,41 ml/min vuodessa (käytettäessä Cockcroft-Gaultin kaavaa) ja -0,74 ml/min/1,73 m² vuodessa (käytettäessä MDRD-kaavaa).

Potilaat, joilla on dekompensoitu maksasairaus: Tenofoviiridisoprosiilin turvallisuusprofiilia potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus, arvioitiin kaksoissokkoutetussa, aktiivinekontrolloidussa tutkimuksessa (GS-US-174-0108), jossa aikuispotilaita hoidettiin tenofoviiridisoprosiililla (n = 45) tai emtrisitabiinilla yhdistettynä tenofoviiridisoprosiiliin (n = 45) tai entekaviirillä (n = 22) 48 viikon ajan.

Tenofoviiridisoprosiiliryhmässä 7 % potilaista keskeytti hoidon jonkin haittavaikutuksen vuoksi; 9 %:lla potilaista esiintyi vahvistettu seerumin kreatiniinin kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl viikon 48 aikana; yhdistettyjen tenofoviiria sisältäneiden ryhmien ja entekaviiriryhmän välillä ei ollut merkittäviä tilastollisia eroja. 168 viikon jälkeen 16 %:lla (7/45) tenofoviiridisoprosiiliryhmästä, 4 %:lla (2/45) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoprosiilia saavasta ryhmästä ja 14 %:lla (3/22) entekaviiriryhmästä ilmeni siedettävyyden epäonnistuminen. 13 %:lla (6/45) tenofoviiridisoprosiiliryhmästä, 13 %:lla (6/45) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoprosiilia saavasta ryhmästä ja 9 %:lla (2/22) entekaviiriryhmästä ilmeni seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl.

Viikolla 168 potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus, kuolleisuus oli 13 % (6/45) tenofoviiridisoprosiiliryhmässä, 11 % (5/45) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoprosiilia saavassa ryhmässä ja 14 % (3/22) entekaviiriryhmässä. Hepatosellulaarisen karsinoman esiintyvyys oli 18 % (8/45) tenofoviiridisoprosiiliryhmässä, 7 % (3/45) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoprosiilia saavassa ryhmässä ja 9 % (2/22) entekaviiriryhmässä.

Henkilöillä, joiden lähtötason CPT-pisteet olivat korkeat, oli suurempi riski saada vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on lamivudiiniresistentti krooninen hepatiitti B infektio: Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (GS-US-174-0121), jossa 280 lamivudiiniresistenttia potilasta sai tenofoviiridisoprosiilihoitoa (n = 141) tai emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili-hoitoa (n = 139) 240 viikon ajan, ei todettu uusia tenofoviiridisoprosiiliin liittyviä haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset, joiden oletetaan liittyvän (ainakin mahdollisesti) hoitoon on luetteloitu seuraavassa elinjärjestelmien ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyys on jaettu hyvin yleisiin ($\geq 1/10$), yleisiin ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaisiin ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) tai harvinaisiin ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Taulukko 2: Taulukko yhteenveto tenofoviiridisoproksiiliin liitettyistä haittavaikutuksista perustuen kliinisiin tutkimuksista saatuihin ja markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin

Esiintyvyys	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Hyvin yleiset:	hypofosfatemia ¹
Melko harvinaiset:	hypokalemia ¹
Harvinaiset:	maitohappoasidoosi
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleiset:	huimaus
Yleiset:	päänsärky
<i>Ruuansulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleiset:	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinaiset:	haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Yleiset:	kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset:	maksasteatoosi, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Hyvin yleiset:	ihottuma
Harvinaiset:	angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Yleiset:	luuntiheyden pieneneminen ³
Melko harvinaiset:	rabdomyolyyysi ¹ , lihasheikkous ¹
Harvinaiset:	osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ^{1,2} , myopatia ¹
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	
Melko harvinaiset:	kohonnut kreatiniini, proksimaalinen tubulopatia (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä)
Harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, akuutti tubulusnekroosi, nefriitti (mukaan lukien akuutti interstiaalinen nefriitti) ² , nefrogeeninen diabetes insipidus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Hyvin yleiset:	astenia
Yleiset:	väsytys

¹ Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisen tubulopatian seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä tenofoviiridisoproksiiliin tämän sairauden puuttuessa.

² Tämä haittavaikutus on tunnistettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei ole havaittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa eikä tenofoviiridisoproksiiliin laajennetun saatavuuden ohjelmassa. Yleisyysluokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui tenofoviiridisoproksiilille altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa (n = 7 319).

³ Tämän haittavaikutuksen esiintyvyys arvioitiin tenofoviiridisoproksiilifumaraattia koskevissa, HBV-infektiopotilailla tehdyistä eri kliinisistä tutkimuksista saatujen turvallisuustietojen perusteella. Ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

HIV-1 ja hepatiitti B:

Heikentynyt munuaisten toiminta

Koska tenofoviiri voi aiheuttaa munuaisvaurioita, munuaisten toiminnan seuranta suositellaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 *Turvallisuusprofiilin yhteenveto*). Proksimaalinen tubulopatia korjautui tai lieveni yleensä tenofoviiridisoproksiilin lopettamisen jälkeen. Joillakin potilailla kreatiniinipuhdistuman aleneminen ei kuitenkaan korjautunut kokonaan tenofoviiridisoproksiilin lopettamisesta huolimatta.

Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski (kuten potilaat, joilla on lähtötasolla munuaisten riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksisia lääkevalmisteita), on suurempi puutteellisesti korjautuvan munuaisten toiminnan riski tenofoviirisoprosiiliin lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.4).

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu käytettäessä tenofoviirisoprosiilia yksinään tai yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä, kuten potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti maitohappoasidoosia tunnetusti indusoivia lääkkeitä, on suurentunut vaikean, myös kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviirisoprosiilihoidon aikana.

HIV-1:

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä

Niille HIV-potilaille, joiden immuunipuutos on vaikea CART-hoitoa aloitettaessa, voi kehittyä tulehduksellinen reaktio oireita aiheuttamattomille tai residuaalisille opportunisti-infektioille. Myös autoimmunisairauksista (kuten Gravesin tauti ja autoimmunihepatiitti) on ilmoitettu. Näiden sairauksien ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee, ja näitä reaktioita voi ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen CART-hoito. Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Hepatiitti B:

Hepatiitin paheneminen hoidon aikana

Nukleosidilla aiemmin hoitamattomilla potilailla suoritetuissa tutkimuksissa esiintyi hoidon aikana ALAT-tason nousu > 10 kertaa yli normaalin ylärajan ja > 2 kertaa lähtötason 2,6 %:lla tenofoviirisoprosiililla hoidetuista potilaista. ALAT-tason nousu ilmaantui 8 viikon (mediaani) kuluttua hoidon alusta ja se korjautui hoidon jatkuessa. Useimmissa tapauksissa siihen liittyi viruskuorman pieneneminen $\geq 2 \log_{10}$ kopiota/ml ennen ALAT-tason nousua tai samanaikaisesti sen kanssa. Maksan toiminnan säännöllistä seurantaa suositellaan hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

HBV-infektipotilailla on HBV-hoidon lopettamisen jälkeen esiintynyt kliinistä ja laboratoriotutkimuksiin perustuvaa näyttöä hepatiitin pahenemisesta (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

HIV-1

Haittavaikutusten arviointi perustuu kahteen satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimukset GS-US-104-0321 ja GS-US-104-0352), jotka suoritettiin 184:llä HIV-1-tartunnan saaneella pediatriisella potilaalla (2- < 18-vuotiaita). Näitä potilaita hoidettiin tenofoviirisoprosiililla (n = 93) tai plasebolla/aktiivisella vertailuvalmisteella (n = 91) yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa 48 viikon ajan (ks. kohta 5.1). Tenofoviirisoprosiilihoitoa saaneilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin aikuisille tehdyissä tenofoviirisoprosiilia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8 *Haittavaikutustaulukko*, ja kohta 5.1).

BMD-arvon laskua on ilmoitettu pediatriisilla potilailla. HIV-1-tartunnan saaneilla nuorilla BMD Z -pisteet tenofoviirisoprosiilia saaneilla henkilöillä olivat matalampia kuin plaseboa saaneilla henkilöillä. HIV-1-tartunnan saaneilla lapsilla tenofoviirisoprosiiliin vaihtaneiden henkilöiden BMD Z -pisteet olivat matalampia kuin stavudiinia tai tsidovudiinia sisältävää hoitoa jatkaneilla henkilöillä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 8 pediatriisella potilaalla 89:stä (9,0 %), jotka saivat tenofoviirisoprosiilia (tenofoviirisoprosiilihoidon mediaani oli 331 viikkoa), tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviirisoprosiilihoidon. Seitsemän potilaan glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (GFR) arvot olivat 70-90 ml/min/1,73 m². Näistä potilaista kolmella GFR laski kliinisesti merkittävästi ja parani sen jälkeen, kun tenofoviirisoprosiiliin käyttö keskeytettiin.

Krooninen hepatiitti B

Haittavaikutusten arviointi perustuu yhteen satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimus GS-US-174-0115), joka suoritettiin 106 nuorella potilaalla (12-<18-vuotiaita), joilla oli krooninen hepatiitti B ja jotka saivat 245 mg tenofoviirisoprosiilia (n = 52) tai plaseboa (n = 54) 72 viikon ajan, sekä satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimus GS-US-174-0144), joka suoritettiin 89:llä potilaalla (2 – < 12-vuotiaita), joilla oli krooninen hepatiitti B ja jotka saivat tenofoviirisoprosiilia (n = 60) tai plaseboa (n = 29) 48 viikon ajan.. Tenofoviirisoprosiilihoitoa saaneilla nuorilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia aikuisilla tehdyissä kliinisissä tenofoviirisoprosiilitutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten kanssa (ks. kohdat 4.8, *Haittavaikutustaulukko*, ja 5.1).

BMD-arvon laskua on ilmoitettu HBV-tartunnan saaneilla 2 – < 18-vuotiailla pediatriisilla potilailla. Tenofoviirisoprosiilia saaneilla henkilöillä BMD Z -pisteet olivat matalampia kuin plaseboa saaneilla henkilöillä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Muut erityisryhmät

Iäkkäät

Tenofoviirisoprosiilia ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita tenofoviirisoprosiililla (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

Koska tenofoviirisoprosiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla tenofovirilla hoidettavilla aikuispotilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Tenofoviirisoprosiiliin käyttöä ei suositella pediatriisille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava myrkytyksen merkkien suhteen (ks. kohdat 4.8 ja 5.3) ja tarvittaessa aloitettava tavanomainen tukihoido.

Hoito

Tenofoviiri on poistettavissa hemodialyysillä. Tenofoviirin hemodialyysipuhdistuman mediaani on 134 ml/min. Tenofoviirin poistumisesta peritoneaalidialyysillä ei ole tietoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet; nukleosidi- ja nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjät, ATC-koodi: J05AF07

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Tenofoviirisoprosiilisukkinaatti on tenofoviirin esiasteen tenofoviirisoprosiilin sukkinaattisuola. Tenofoviirisoprosiili imeytyy ja muuntuu aktiiviseksi tenofoviiriksi, joka on nukleosidimonofosfaatin (nukleotidi) analogi. Solun perusentsyymit muuntavat tämän jälkeen tenofoviirin aktiiviseksi aineenvaihduntatuotteeksi, tenofoviiridifosfaatiksi, obligatoriseksi ketjun päättäjäksi. Tenofoviiridifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika on 10 tuntia aktivoituneissa ja 50 tuntia lepävissä perifeerisen veren mononukleaarisisä soluissa (PBMC:t). Tenofoviiridifosfaatti estää HIV-1-käänteiskopioijaentsyymiä ja HBV-polymeraasia kilpailemalla suoraan sitoutumisesta luonnollisten deoksiribonukleotidisubstraattien kanssa ja sulaututtuaan DNA:han päättämällä DNA-ketjun. Tenofoviiridifosfaatti on solupolymeraasien α , β , ja γ heikko estäjä. Enintään 300 $\mu\text{mol/l}$ pitoisuuksina tenofoviiri ei ole myöskään osoittanut vaikuttavan millään tavalla mitokondrio-DNA:n synteesiin tai maitohapon tuotantoon *in vitro* -analyysissä.

HIV:iä koskevat tiedot

HIV antiviraalinen aktiivisuus in vitro: Tenofoviirin konsentraatio, joka tarvitaan villin tyypin viruksen laboratorikannan HIV-1_{III B} 50 % estoon (EC_{50}), on 1-6 $\mu\text{mol/l}$ lymfaattisissa solulinjoissa ja 1,1 $\mu\text{mol/l}$ HIV-1 alatyyppejä B vastaan perifeerisen veren mononukleaarisisä soluissa. Tenofoviiri on myös aktiivinen HIV-1 alatyyppejä A, C, D, E, F, G, ja O vastaan ja HIV_{BaL}:ia vastaan primääreissä monosyytti/makrofagisoluisissa. Tenofoviiri on *in vitro* aktiivinen myös HIV-2 vastaan, jota vastaan sen EC_{50} on 4,9 $\mu\text{mol/l}$ MT-4 soluissa.

Resistenssi: HIV-1-kantoja, joiden herkkyys tenofoviirille on alentunut ja joissa esiintyy K65R mutaatio käänteiskopioijaentsyymissä, on valikoitunut *in vitro* ja joissakin potilaissa (ks. Kliininen teho ja turvallisuus). Tenofoviirisoprosiilia tulee välttää potilailla, joita on hoidettu antiretroviraalisilla lääkaineilla ja joilla on kantoja, joissa esiintyy K65R-mutaatio (ks. kohta 4.4). Lisäksi K70E-substituutio HIV-1-käänteiskopioijaentsyymissä on valikoitunut tenofoviirilla ja se aiheuttaa vain hieman alentuneen herkkyuden tenofoviirille.

Aiemmin hoidetuille potilaille suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu 245 mg tenofoviirisoprosiilin HIV:n vastaista aktiivisuutta nukleosidiestäjille resistenttejä HIV-1-kantoja vastaan. Tulokset osoittavat, että potilailla, joiden HIV ilmensi vähintään kolmea tymidiinianalogiin liittyvää mutaatiota (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*), joissa oli joko M41L- tai L210W-käänteiskopioijaentsyymimutaatio, vaste 245 mg tenofoviirisoprosiilille oli heikentynyt.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tenofoviirisoprosiin vaikutukset aiemmin hoidetuilla ja hoitamattomilla HIV-1-tartunnan saaneilla aikuisilla on näytetty 48 viikkoa ja vastaavasti 144 viikkoa kestävässä tutkimuksessa.

Tutkimuksessa GS-99-907 550 aiemmin hoidettua aikuispotilasta sai joko plaseboa tai 245 mg tenofoviirisoprosiinia 24 viikon ajan. Keskimääräinen lähtötason CD4-solumäärä oli 427 solua/mm³, plasman keskimääräinen lähtötason HIV-1 RNA oli 3,4 log₁₀ kopiota/ml (78 %:lla potilaista viruskuorma oli < 5 000 kopiota/ml) ja edeltäneen HIV-hoidon keskimääräinen kesto oli 5,4 vuotta. HIV-isolaattien lähtötason genotyyppianalyysi 253 potilaalta paljasti, että 94 %:lla potilaista oli nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjäresistenssiin liittyviä mutaatioita, 58 %:lla oli proteaasin estäjiin liittyviä mutaatioita ja 48 %:lla oli ei-nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiin liittyviä mutaatioita.

Viikolla 24 aikapainotettu keskimääräinen muutos lähtötasosta log₁₀ plasma HIV-1 RNA -tasoissa (DAVG₂₄) oli -0,03 log₁₀ kopiota/ml plaseboa ja -0,61 log₁₀ kopiota/ml 245 mg tenofoviirisoprosiinia saaneilla (p < 0,0001). Tilastollisesti merkittävä ero tenofoviirisoprosiin 245 mg hyväksi todettiin aikapainotetussa keskimääräisessä muutoksessa lähtötasosta viikolla 24 (DAVG₂₄) CD4 solumäärissä (+13 solua/mm³ tenofoviirisoprosiini 245 mg -ryhmässä verrattuna -11 solua/mm³ plasebo-ryhmässä, p-arvo = 0,0008). Tenofoviirisoprosiin antiviraalinen vaste säilyi 48 viikkoa (DAVG₄₈ oli -0,57 log₁₀ kopiota/ml, potilaiden osuus, joilla HIV-1 RNA oli alle 400 tai 50 kopiota/ml, oli 41 % ja 18 % vastaavasti). Kahdeksalla (2 %) potilaalla, jotka olivat saaneet tenofoviirisoprosiinia 245 mg, kehittyi K65R-mutaatio ensimmäisen 48 viikon aikana.

Tutkimus GS-99-903:n 144 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, aktiivisessä kontrolloidussa vaiheessa verrattiin lamivudiiniin ja efavirentsiin yhdistetyn tenofoviirisoprosiin 245 mg tehoa ja turvallisuutta stavudiiniin HIV-1-tartunnan saaneilla aikuispotilailla, joita ei ole hoidettu antiretroviraalisilla lääkkeineillä. Lähtötason CD4-solumäärien keskiarvo oli 279 solua/mm³, plasman HIV-1 RNA -keskiarvo oli 4,91 log₁₀ kopiota/ml, 19 %:lla potilaista oli oireileva HIV-1-infektio ja 18 %:lla oli AIDS. Potilaat stratifioitiin lähtötason HIV-1 RNA:n ja CD4-arvon mukaan. 43 %:lla potilaista lähtötason viruskuormat olivat > 100 000 kopiota/ml ja 39 %:lla CD4-solumäärät olivat < 200 solua/ml.

ITT-analyysin mukaan (puuttuvat tiedot ja antiretroviraalisen lääkityksen vaihto tulkittiin epäonnistumisiksi) oli 48. hoitoviikolla tenofoviirisoprosiini 245 mg -ryhmässä 80 %:lla potilaista HIV-1 RNA -taso alle 400 kopiota/ml ja 76 %:lla alle 50 kopiota/ml. Stavudiiniryhmässä vastaavat luvut olivat 84 % ja 80 %. 144. viikolla oli 71 %:lla potilaista tenofoviirisoprosiini 245 mg -ryhmässä HIV-1 RNA -taso alle 400 kopiota/ml ja 68 %:lla alle 50 kopiota/ml. Stavudiiniryhmässä vastaavat luvut olivat 64 % ja 63 %.

Keskimääräinen muutos lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoissa 48. hoitoviikolla olivat samat kummassakin hoitoryhmässä (-3,09 log₁₀ kopiota/ml ja +169 solua/mm³ tenofoviirisoprosiini 245 mg -ryhmässä ja -3,09 log₁₀ kopiota/ml ja +167 solua/mm³ stavudiiniryhmässä). 144. hoitoviikolla keskimääräinen muutos lähtötasosta oli sama kummassakin hoitoryhmässä (-3,07 log₁₀ kopiota/ml ja +263 solua/mm³ tenofoviirisoprosiini 245 mg -ryhmässä ja -3,03 log₁₀ kopiota/ml ja +283 solua/mm³ stavudiiniryhmässä). Vakaa vaste tenofoviirisoprosiini 245 mg:lle todettiin lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoista riippumatta.

K65R-mutaatiota esiintyi hieman enemmän tenofoviirisoprosiini-ryhmän potilailla kuin aktiivisessa kontrolliryhmässä (2,7 % vastaan 0,7 %). Efavirentsi- tai lamivudiiniresistenssiä esiintyi kaikissa tapauksissa ennen K65R:n kehittymistä tai samanaikaisesti sen kanssa. Kahdeksalla tenofoviirisoprosiini 245 mg -ryhmän potilaalla oli HIV, joka ilmensi K65R:ää. Näistä seitsemän ilmeni ensimmäisen 48 hoitoviikon aikana ja viimeinen viikolla 96. Viikkoon 144 mennessä ei todettu muita K65R:n kehittymisiä. Yhdelle tenofoviirisoprosiini-ryhmän potilaalle kehittyi K70E-substituutio hänellä

olleessa viruksessa. Genotyyppi- ja fenotyyppianalyyseihin perusteella ei todettu mitään merkkejä muista tenofoviirin resistenssireiteistä.

HBV:tä koskevat tiedot

HBV antiviraalinen aktiivisuus in vitro: Tenofoviirin *in vitro* antiviraalista aktiivisuutta HBV:tä vastaan arvioitiin HepG2 2.2.15 -solulinjassa. Tenofoviirin EC₅₀-arvot olivat 0,14-1,5 µmol/l, ja CC₅₀ (50 % sytotoksinen pitoisuus) -arvot > 100 µmol/l.

Resistenssi: HBV:n mutaatioita, joihin liittyy tenofoviiridisoproksiiliresistenssi ei todettu (ks. Kliininen teho ja turvallisuus). Solupohjaisissa määrityksissä HBV-kannat, jotka ilmensivät lamivudiini- ja telbivudiiniresistenssiin liittyviä rtV173L-, rtL180M- ja rtM204I/V-mutaatioita, osoittivat 0,7-3,4-kertaista herkkyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät entekaviiriresistenssiin liittyviä rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V- ja rtM250V-mutaatioita, osoittivat 0,6-6,9-kertaista herkkyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät adefoviiriresistenssiin liittyviä rtA181V- ja rtN236T-mutaatioita, osoittivat 2,9-10-kertaista herkkyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. rtA181T-mutaatioita sisältävät virukset säilyivät herkinä tenofoviirille EC₅₀-arvojen ollessa 1,5-kertaiset villin tyypin virukseen verrattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tenofoviiridisoproksiilin todennettu hyöty sairaudessa ilman vajaatoimintaa sekä dekompensoitussa sairaudessa perustuu virologiseen, biokemialliseen ja serologiseen vasteeseen aikuisilla, joilla on HBeAg-positiivinen tai HBeAg-negatiivinen krooninen hepatiitti B -infektio. Hoidettuihin potilaisiin kuuluivat ne, jotka olivat aiemmin hoitamattomia, aiemmin lamivudiinilla hoidettuja, aiemmin adefoviiridipivoksiililla hoidettuja sekä potilaat, joilla oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa. Hyötyä on osoitettu myös histologisen vasteen perusteella potilailla, joilla oli sairaus ilman vajaatoimintaa.

Kokemus potilailla, joilla on maksasairaus ilman vajaatoimintaa 48. viikolla (tutkimukset GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103)

Alla olevassa taulukossa 4 esitellään tulokset kahdesta 48 viikon pituisesta satunnaistetusta vaiheen 3 kaksoissokkotutkimuksesta, joissa tenofoviiridisoproksiilia verrattiin adefoviiridipivoksiiliin aikuispotilailla, joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa. Tutkimus GS-US-174-0103 suoritettiin 266 (satunnaistetulla ja hoidetulla) HBeAg-positiivisella potilaalla. Tutkimus GS-US-174-0102 suoritettiin 375 (satunnaistetulla ja hoidetulla) potilaalla, jotka olivat HBeAg-negatiivisia ja HBeAb-positiivisia.

Kummassakin tutkimuksessa tenofoviiridisoproksiili oli merkittävästi parempi adefoviiridipivoksiiliin verrattuna ensisijaisessa päätetapahtumassa, joka oli täydellinen hoitovaste (määritettynä HBV DNA - taso < 400 kopiota/ml ja vähintään 2 pisteen parannuksena Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista). Hoitoon 245 mg tenofoviiridisoproksiililla liittyi myös merkittävästi suurempi osuus potilaita, joilla oli HBV DNA -taso < 400 kopiota/ml, verrattuna 10 mg adefoviiridipivoksiilihoitoon. Molemmilla hoidoilla saatiin samanlaiset tulokset histologisen vasteen suhteen (määritettynä vähintään 2 pisteen parannuksena Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista) viikolla 48 (ks. alla taulukko 3).

Tutkimuksessa GS-US-174-0103 tenofoviiridisoproksiiliryhmässä merkittävästi suuremmalla osalla potilaista oli ALAT-taso normalisoitunut ja HBsAg hävinnyt viikolla 48 kuin adefoviiridipivoksiiliryhmässä (ks. alla taulukko 3).

Taulukko 3: Tehoparametrit HBeAg-negatiivisissa ja HBeAg-positiivisissa potilaissa ilman maksan vajaatoimintaa viikolla 48

Parametri	Tutkimus 174-0102 (HBeAg-negatiivinen)		Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)	
	Tenofoviiri-disoproksiili 245 mg n = 250	Adefoviiri-dipivoksiili 10 mg n = 125	Tenofoviiri-disoproksiili 245 mg n = 176	Adefoviiri-dipivoksiili 10 mg n = 90
Täydellinen hoitovaste (%)^a	71*	49	67*	12
Histologia Histologinen vaste (%) ^b	72	69	74	68
HBV DNA:n vähentymisen mediaani lähtötasosta^c (log ₁₀ kopiota/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Normalisoitunut ALAT ^d	76	77	68*	54
Serologia (%) HBeAg-häviäminen/serokonversio	ei oleellinen	ei oleellinen	22/21	18/18
HBsAg-häviäminen/serokonversio	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-arvo verrattuna adefoviiridipivoksiili < 0,05.

^a Täydellisen hoitovasteen määrittäminen: HBV DNA -tasot < 400 kopiota/ml ja vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteetyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteetyksen huononemista.

^b Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteetyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteetyksen huononemista.

^c HBV DNA:n muutoksen mediaanit lähtötasosta heijastavat ainoastaan eroa lähtötason HBV DNA:n määrittäksen tunnistusrajan (*limit of detection, LOD*) välillä.

^d ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

Tenofoviiridisoproksiiliryhmässä merkittävästi suuremmalla osuudella potilaista HBV DNA -tasoa ei ollut havaittavissa (< 169 kopiota/ml [< 29 IU/ml]; Roche Cobas Taqman HBV-määrittäksen kvantifiointiraja) adefoviiridipivoksiiliin verrattuna (tutkimus GS-US-174-0102; 91 %, 56 % ja tutkimus GS-US-174-0103; 69 %, 9 %).

Kun tutkimukset GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 yhdistettiin, hoitovaste tenofoviiridisoproksiilille oli samankaltainen nukleosidilla aiemmin hoidetuilla (n = 51) ja nukleosidilla aiemmin hoitamattomilla (n = 375) potilailla sekä potilailla, joiden ALAT lähtötasossa oli normaali (n = 21) ja poikkeava (n = 405). 51:stä aiemmin nukleosidilla hoidetusta potilaasta 49 oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa. 73 % nukleosidilla aiemmin hoidetuista ja 69 % nukleosidilla aiemmin hoitamattomista potilaista saavutti täydellisen hoitovasteen; 90 % nukleosidilla aiemmin hoidetuista ja 88 % nukleosidilla aiemmin hoitamattomista potilaista saavutti HBV DNA-suppression < 400 kopiota/ml. Kaikki potilaat, joilla oli lähtötalanteessa normaali ALAT, ja 88 % potilaista, joilla oli lähtötalanteessa poikkeava ALAT, saavuttivat HBV DNA -suppression < 400 kopiota/ml.

48 viikon jälkeiset kokemukset tutkimuksissa GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103

Tutkimuksissa GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 potilaat saivat kaksoissokkohoitoa 48 viikon ajan (joko 245 mg tenofoviiridisoproksiilia tai 10 mg adefoviiridipivoksiilia), ja siirtyivät sen jälkeen ilman hoidon keskeytystä avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon. GS-US-174-0102-tutkimuksessa 77 % ja GS-US-174-0103-tutkimuksessa 61 % potilaista oli mukana tutkimuksessa viikolle 384 asti. Viikoilla 96, 144, 192, 240, 288 ja 384 viraalista supressiota sekä biokemiallista ja serologista vastetta ylläpidettiin jatkamalla tenofoviiridisoproksiilihoitoa (ks. alla taulukot 4 ja 5).

Taulukko 4: Tehoparametrit HBeAg-negatiivisissa potilaissa ilman maksan vajaatoimintaa viikolla 96, 144, 192, 240, 288 ja 384 avoimessa hoidossa

Tutkimus 174-0102 (HBeAg-negatiivinen)												
Parametri ^a	245 mg tenofoviiridisoproksiili n = 250						10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin n = 125					
Viikko	96 ^b	144 ^c	192 ^e	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normalisoitunut ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologia (%)												
HBeAg-häviäminen/ serokonversio	ei oleellinen	ei oleellinen	ei oleellinen	ei oleellinen	ei oleellinen	ei oleellinen	ei oleellinen	ei oleellinen	ei oleellinen	ei oleellinen	ei oleellinen	ei oleellinen
HBsAg-häviäminen/ serokonversio	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 Perustuu pitkäaikaisen arvioinnin (*Long Term Evaluation, LTE*) algoritmiin (LTE-analyysi) - Nimittäjään sisältyvät sekä ne potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen milloin tahansa ennen viikkoa 384 jonkin tutkimussuunnitelmassa määritellyn päätetapahtuman vuoksi, samoin kuin ne, jotka olivat mukana viikolla 384.

^b 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 48 viikon avoin hoito.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^d ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

^e 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 96 viikon avoin hoito.

^f 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^g 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 144 viikon avoin hoito.

^h 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

ⁱ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 192 viikon avoin hoito.

^j 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^k Yksi tämän ryhmän potilas tuli HBsAg-negatiiviseksi ensimmäistä kertaa viikon 240 käynnillä ja jatkoi tutkimuksessa tietojen keräämisen lopetushetkellä. Potilaan HBsAg-häviäminen vahvistettiin kuitenkin lopullisesti seuraavalla käynnillä.

^l 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 240 viikon avoin hoito.

^m 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

ⁿ Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, pois lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli lisätty emtricitabiini (KM-tenofoviiridisoproksiili).

^o 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 336 viikon avoin hoito.

^p 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

Taulukko 5: Tehoparametrit HBeAg-positiivisissa potilaissa ilman maksan vajaatoimintaa viikolla 96, 144, 192, 240, 288 ja 384 avoimessa hoidossa

Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)												
Parametri ^a	245 mg tenofoviiridisoproksiili n = 176						10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin n = 90					
Viikko	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopiota/ml (<69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normalisoitunut ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologia (%)												
HBeAg-häviäminen/ serokonversio	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-häviäminen/ serokonversio	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 Perustuu pitkäaikaisen arvioinnin (*Long Term Evaluation, LTE*) algoritmiin (LTE-analyysi) - Nimittäjään sisältyvät sekä ne potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen milloin tahansa ennen viikkoa 384 jonkin tutkimussuunnitelmassa määritellyn päätetapahtuman vuoksi, samoin kuin ne, jotka olivat mukana viikolla 384.

^b 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 48 viikon avoin hoito.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^d ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

^e 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 96 viikon avoin hoito.

^f 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^g Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, mukaan lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli lisätty emtrisitabiini (KM-ITT).

^h 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 144 viikon avoin hoito.

ⁱ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^j 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 192 viikon avoin hoito.

^k 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^l Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, pois lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli lisätty emtrisitabiini (KM-tenofoviiridisoproksiili).

^m 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 240 viikon avoin hoito.

ⁿ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^o 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 336 viikon avoin hoito.

^p 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

Parittaisen lähtötilanteen ja viikon 240 maksabiopsian tiedot olivat saatavissa 331/489 potilaalta, jotka jatkoivat tutkimuksissa GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 viikolla 240 (ks. alla taulukko 6). 95 prosentilla potilaista (225/237), joilla ei ollut kirroosia lähtötilanteessa, ja 99 prosentilla potilaista (93/94), joilla oli kirroosi lähtötilanteessa, ei tapahtunut fibroosissa muutosta eikä paranemista (Ishakin fibroosin pisteytys). 94 potilaasta, joilla oli lähtötilanteessa kirroosi (Ishakin fibroosin pisteytys: 5-6), 26 prosentilla (24) ei tapahtunut muutosta Ishakin fibroosin pisteytyksessä ja 72 prosentilla (68) ilmeni kirroosin regressio viikkoon 240 mennessä, mihin liittyi Ishakin fibroosin pisteytyksen aleneminen vähintään 2 pisteellä.

Taulukko 6: Histologinen vaste (%) HBeAg-negatiivisissa ja HBeAg-positiivisissa henkilöissä ilman maksan vajaatoimintaa viikolla 240 verrattuna lähtötilanteeseen

	Tutkimus 174-0102 (HBeAg-negatiivinen)		Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)	
	245 mg tenofoviiri-disoproksiili n = 250 ^e	10 mg adefoviiri-dipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiri-disoproksiiliin n = 125 ^d	245 mg tenofoviiri-disoproksiili n = 176 ^c	10 mg adefoviiri-dipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiri-disoproksiiliin n = 90 ^d
Histologinen vaste ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Histologiaa analysoitiin ainoastaan potilailta, joilta oli saatavissa maksabiopsian tietoja (poissa = ei huomioitu) viikkoon 240 mennessä. Emtrisitabiinin lisäämisen jälkeistä vastetta ei ole huomioitu (yhteensä 17 henkilöä molemmista tutkimuksista).

^b Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteetyksessä ilman Knodellin fibro osin pisteetyksen huononemista.

^c 48 viikkoa kaksoissokko hoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi enintään 192 viikon avoin hoito.

^d 48 viikkoa kaksoissokko hoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi enintään 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

Kokemus potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja joita oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla

Satunnaistetussa 48 viikon pituisessa kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joka suoritettiin 245 mg tenofoviiridisoproksiililla aikuispotilailla, joilla oli samanaikainen HIV-1- ja krooninen hepatiitti B -infektio ja joita oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla (tutkimus ACTG 5127), seerumin keskimääräiset HBV DNA -tasot olivat tenofoviiriryhmään satunnaistetuilla potilailla 9,45 log₁₀ kopiota/ml (n = 27) lähtötilanteessa. Potilailla, joista oli käytävissä tiedot 48 viikolta, hoitoon 245 mg tenofoviiridisoproksiililla liittyi seerumin HBV DNA-arvon keskiarvon muutos lähtötasosta -5,74 log₁₀ kopiota/ml (n = 18). Lisäksi 61 %:lla potilaista oli normaali ALAT viikolla 48.

Kokemus potilaista, joilla on jatkuva virusreplikaatio (tutkimus GS-US-174-0106)

245 mg tenofoviiridisoproksiilin tai 245 mg tenofoviiridisoproksiilin ja 200 mg emtrisitabiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (tutkimus GS-US-174-0106) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla aikuispotilailla, joilla oli jatkuva viremia (HBV DNA \geq 1 000 kopiota/ml) heidän saadessaan 10 mg adefoviiridipivoksiilia yli 24 viikkoa. Lähtötilanteessa tenofoviiridisoproksiiliryhmään satunnaistetuista potilaista 57 % oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa, kun emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään satunnaistetuista potilaista 60 % oli sitä saanut. Kaiken kaikkiaan viikolla 24 tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneista potilaista 66 %:lla (35/53) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 69 % (36/52) (p = 0,672). Lisäksi 55 %:lla (29/53) tenofoviiridisoproksiililla hoidetuista potilaista HBV DNA -tasoa ei ollut havaittavissa (< 169 kopiota/ml [< 29 IU/ml]); Roche Cobas TaqMan HBV-määrityksen kvantitointiraja), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 60 % (31/52) (p = 0,504). Viikon 24 jälkeiset vertailut hoitoryhmien välillä ovat vaikeasti tulkittavissa, koska tutkijoilla oli mahdollisuus vaihtaa intensiiviseen avoimeen hoitoon emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiilla. Pitkäaikaisia tutkimuksia emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla suoritetun kaksoishoidon hyödyn/riskin arvioimiseksi potilailla, joilla on vain HBV-infektio, on meneillään.

Kokemus potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus 48. viikolla (tutkimus GS-US-174-0108)

Tutkimus GS-US-174-0108 on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivinekontrolloitu tutkimus, jossa verrattiin tenofoviiridisoproksiilin (n = 45), emtrisitabiinin yhdistettynä tenoforiiridisoproksiiliin (n = 45)

ja entekaviirin (n = 22) turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus. Tenofoviirisoprosiilihoitoryhmässä potilaiden CPT-pisteiden keskiarvo oli 7,2, HBV DNA:n keskiarvo oli 5,8 log₁₀ kopiota/ml ja seerumin ALAT:in keskiarvo oli 61 U/l lähtötasossa. Potilaista 42 % (19/45) oli aikaisemmin hoidettu vähintään kuusi kuukautta lamivudiinilla, 20 % (9/45) oli aikaisemmin hoidettu adefoviiridipivoksiililla ja 9:llä 45 potilaasta (20 %) oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa. Muut ensisijaiset turvallisuuteen liittyvät päätetapahtumat olivat keskeyttäminen jonkin haittavaikutuksen vuoksi ja seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl.

Potilaiden, joiden CPT-pisteet olivat ≤ 9 , tenofoviirisoprosiilihoitoryhmässä 74 % (29/39) ja emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiilihoitoryhmässä 94 % (33/35), saavuttama HBV DNA oli < 400 kopiota/ml 48 hoitoviikon jälkeen.

Kaiken kaikkiaan tästä tutkimuksesta saadut tiedot ovat liian rajallisia jotta voitaisiin vetää ratkaisevia johtopäätöksiä emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiilihoidosta verrattuna tenofoviirisoprosiilihoitoon (ks. alla taulukko 7).

Taulukko 7: Turvallisuus- ja tehoparametrit dekompensoituilla potilailla viikolla 48

Tutkimus 174-0108			
Parametri	Tenofoviirisoprosiili 245 mg (n = 45)	Emtrisitabiini 200 mg/ tenofoviirisoprosiili 245 mg (n = 45)	Entekaviiri (0,5 mg tai 1 mg) n = 22
Siedettävyyden epäonnistuminen (tutkimuksen lopullinen keskeyttäminen hoidosta johtuvan haittavaikutuksen vuoksi) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl lähtötasosta tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 kopiota/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) Normaali ALAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 pisteen lasku CPT:ssä lähtötasossa n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Keskiarvon muutos lähtötasosta CPT-pisteytyksessä	-0.8	-0.9	-1.3
Keskiarvon muutos lähtötasosta MELD - pisteytyksessä	-1.8	-2.3	-2.6

^a p-arvo verrattaessa yhdistettyjä tenofoviiriä sisältäviä ryhmiä entekaviiriryhmään = 0,622,

^b p-arvo verrattaessa yhdistettyjä tenofoviiriä sisältäviä ryhmiä entekaviiriryhmään = 1,000.

48 viikon jälkeiset kokemukset tutkimuksessa GS-US-174-0108

Käytettäessä analyysia, jossa tutkimuksesta poisputoaminen / hoidon vaihtaminen = epäonnistuminen, 50 % (21/42) tenofoviiridisoprosiilia saavista potilaista, 76 % (28/37) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoprosiilia saavista potilaista ja 52 % (11/21) entekaviiria saavista potilaista saavutti viikolla 168 HBV DNA -arvon < 400 kopiota/ml.

Kokemus lamivudiiniresistenttia HBV:tä sairastaneilla potilailla viikolla 240 (tutkimus GS-US-174-0121)

245 mg tenofoviiridisoprosiilin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (GS-US-174-0121) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla (n = 280), joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa, viremia (HBV DNA \geq 1 000 IU/ml) ja genotyypistä näyttöä lamivudiiniresistenssistä (rtM204I/V +/- rtL180M). Vain viidellä potilaalla oli adefoviiriresistenssimutaatioita lähtötasossa. Tenofoviiridisoprosiilihoitoryhmään satunnaistettiin 141 aikuista henkilöä ja emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiilihoitoryhmään 139 aikuista henkilöä. Lähtötason demografiset tiedot olivat molemmissa ryhmissä samanlaiset: lähtötasossa 52,5 % henkilöistä oli HBeAg-negatiivisia, 47,5 % oli HBeAg-positiivisia, HBV DNA:n keskiarvo oli 6,5 log₁₀ kopiota/ml ja ALAT:in keskiarvo oli 79 U/l.

240 hoitoviikon jälkeen tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetuista potilaista 117 henkilöllä 141:stä (83 %) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml ja 51 henkilöllä 79:stä (65 %) ALAT-arvot olivat normalisoituneet. 240 viikon emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiilihoiton jälkeen 115 henkilöllä 139:stä (83 %) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml ja 59 henkilöllä 83:sta (71 %) ALAT-arvot olivat normalisoituneet. Tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistettujen HBeAg-positiivisten joukosta 16 henkilöllä 65:stä (25 %) esiintyi HBeAg:n häviäminen ja 8 henkilöllä 65:sta (12 %) esiintyi anti-HBe-serokonversio viikkoon 240 mennessä. HBeAg-positiivisilla henkilöillä, jotka oli satunnaistettu emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiiliryhmään, 13 henkilöllä 68:sta (19 %) esiintyi HBeAg:n häviäminen ja 7 henkilöllä 68:sta (10 %) esiintyi anti-HBe-serokonversio viikkoon 240 mennessä. Tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetuista kahdella henkilöllä esiintyi HBsAg:n häviäminen viikkoon 240 mennessä, mutta ei serokonversiota anti-HBs:aan. Viidellä emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetulla henkilöllä esiintyi HBsAg:n häviäminen ja 2:lla näistä 5:stä esiintyi serokonversio anti-HBs:aan.

Kliininen resistenssi

Yhteensä 426 HBeAg-negatiiviselta (GS-US-174-0102, n = 250) ja HBeAg-positiiviselta (GS-US-174-0103, n = 176) potilaalta, jotka alun perin satunnaistettiin kaksoissokkohoitoon tenofoviiridisoprosiililla ja sitten vaihtoivat avoimeen hoitoon tenofoviiridisoprosiililla, tutkittiin genotyypin muutokset HBV-polymeraasissa lähtötasosta. Genotyypin arviointi viikolla 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) ja 384 (n = 2) kaikilta potilailta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml, osoitti ettei tenofoviiridisoprosiilimonoterapian aikana kehittynyt tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä mutaatioita.

Yhteensä 215 HBeAg-negatiiviselta (GS-US-174-0102, n = 125) ja HBeAg-positiiviselta (GS-US-174-0103, n = 90) potilaalta, jotka alun perin satunnaistettiin kaksoissokkohoitoon adefoviiridipivoksiililla ja sitten vaihtoivat avoimeen hoitoon tenofoviiridisoprosiililla, tutkittiin genotyypin muutokset HBV-polymeraasissa lähtötasosta. Genotyypin arviointi viikolla 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) ja 384 (n = 2) kaikilta potilailta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml, osoitti ettei tenofoviiridisoprosiilimonoterapian aikana kehittynyt tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä mutaatioita.

Tutkimuksessa GS-US-174-0108 45 potilasta (mukaan lukien 9 potilasta, joilla oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai tenofoviiridisoprosiilia enintään 168 viikon ajan. Genotyypitietoja parittaisesta lähtötasosta ja hoidon aikaisista HBV-isolaateista oli saatavana 6:lle 8:sta potilaasta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48. Tenofoviiridisoprosiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa. Genotyypianalyysi suoritettiin

tenofoviiridisoprosiilihaarassa 5 henkilölle viikon 48 jälkeen. Tenofoviiridisoprosiiliin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu yhdelläkään näistä henkilöistä.

Tutkimuksessa GS-US-174-0121 141 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssimutaatioita lähtötasossa, sai tenofoviiridisoprosiilia enintään 240 viikon ajan. Yhteensä tutkimuksessa oli 4 potilasta, joilla esiintyi vireeminen episodi (HBV DNA oli > 400 kopiota/ml) viimeisenä tenofoviiridisoprosiiliin saamisajankohtana. Sekvenssitietoja parittaisesta lähtötasosta ja hoidon aikaisista HBV-isolaateista oli kyseisillä potilailla saatavana 2:lta henkilöltä 4:stä. Tenofoviiridisoprosiiliin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa.

Pediatrisessa tutkimuksessa (GS-US-174-0115) 52 potilasta (mukaan lukien 6 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai aluksi sokkoutetusti tenofoviiridisoprosiilia enintään 72 viikon ajan, minkä jälkeen 51/52 potilaasta siirtyi saamaan avoimesti tenofoviiridisoprosiilia (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä). Kaikilta tämän ryhmän potilailta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48 (n = 6), viikolla 72 (n = 5), viikolla 96 (n = 4), viikolla 144 (n = 2) ja viikolla 192 (n = 3), arvioitiin genotyyppi. 54 potilasta (mukaan lukien 2 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai aluksi sokkoutettua plasebohoitoa 72 viikon ajan, minkä jälkeen 52/54 potilasta sai tenofoviiridisoprosiilifumaraattia (PLB-tenofoviiridisoprosiili-ryhmä). Kaikilta tämän ryhmän potilailta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 96 (n = 17), viikolla 144 (n = 7) ja viikolla 192 (n = 8), arvioitiin genotyyppi. Tenofoviiridisoprosiilifumaraatin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa.

Pediatrisessa tutkimuksessa (GS-US-174-0144) oli saatavana genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasossa ja hoidon aikana 9:lle 10:stä tenofoviiridisoprosiilihoitoa sokkoutetusti saaneesta potilaasta, joiden plasman HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48. Genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasolla ja hoidon aikana potilaista, jotka siirtyivät avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon sokkoutetusta tenofoviiridisoprosiilihoidosta (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä) tai plasebohoidosta (PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmä) vähintään 48 viikon sokkoutetun hoidon jälkeen ja joiden plasman HBV DNA oli > 400 kopiota/ml, oli saatavana 12:lle 16 potilaasta viikolla 96, 4:lle 6 potilaasta viikolla 144 ja 4:lle 4 potilaasta viikolla 192. Tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu näissä isolaateissa viikoilla 48, 96, 144 tai 192.

Pediatriset potilaat

HIV-1: Tutkimuksessa GS-US-104-0321 87:aa HIV-1-tartunnan saanutta 12-<18-vuotiasta aiemmin hoidettua potilasta hoidettiin tenofoviiridisoprosiililla (n = 45) tai plasebolla (n = 42) yhdessä optimoidun ylläpito-hoidon kanssa 48 viikon ajan. Tutkimuksen rajoitusten vuoksi tenofoviiridisoprosiiliin hyötyä plaseboon verrattuna ei osoitettu plasman HIV-1 RNA -pitoisuuksien perusteella viikolla 24. Nuorten osalta hyötyä kuitenkin odotetaan aikuisten tietojen ekstrapolaation ja farmakokineettisten vertailutietojen (ks. kohta 5.2) perusteella.

Potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoprosiilihoitoa tai plaseboa, lannerangan keskimääräinen BMD Z-pistemäärä oli lähtötasossa -1,004 ja vastaavasti -0,809 ja koko kehon keskimääräinen BMD Z-pistemäärä oli -0,866 ja vastaavasti -0,584. Keskimääräiset muutokset viikolla 48 (kaksoissokkoviiteen loppu) olivat -0,215 ja -0,165 lannerangan BMD Z-pistemäärässä ja -0,254 ja -0,179 koko kehon BMD Z-pistemäärässä tenofoviiridisoprosiili- ja vastaavasti plasebo-ryhmän osalta. BMD:n lisääntymisen keskimääräinen osuus oli tenofoviiridisoprosiiliryhmässä pienempi plasebo-ryhmään verrattuna. Viikolla 48 kuudella tenofoviiridisoprosiiliryhmän nuorella ja yhdellä plasebo-ryhmän nuorella oli merkittävää lannerangan BMD:n alenemista (määriteltynä > 4 %:n alenemiseksi). 28 potilaalla, jotka saivat tenofoviiridisoprosiilihoitoa 96 viikon ajan, BMD Z-pistemäärät laskivat lannerangan osalta -0,341 verran ja koko kehon osalta -0,458 verran.

Tutkimuksessa GS-US-104-0352 97 aikaisemmin hoitoa saanutta 2-<12-vuotiaista potilasta, joilla saavutettiin vakaa virologinen suppressio stavudiinia tai tsidovudiinia sisältävillä hoidoilla, satunnaistettiin korvaamaan stavudiini tai tsidovudiini tenofoviiridisoproksiililla (n = 48) tai jatkamaan alkuperäistä hoitoa (n = 49) 48 viikon ajan. Viikolla 48 tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilaista 83 %:lla ja stavudiini- tai tsidovudiiniryhmän potilaista 92 %:lla oli HIV-1 RNA-pitoisuus < 400 kopiota/ml. Eroon niiden potilaiden suhteellisessa määrässä, joilla oli < 400 kopiota/ml viikolla 48, vaikutti pääasiassa suurempi lopetusmäärä tenofoviiridisoproksiiliryhmässä. Kun puuttuvat tiedot suljettiin pois, 91 %:lla potilaista tenofoviiridisoproksiiliryhmässä ja 94 %:lla potilaista stavudiini- tai tsidovudiiniryhmässä oli HIV-1 RNA-pitoisuus < 400 kopiota/ml viikolla 48.

BMD-arvon laskua on ilmoitettu pediatriisilla potilailla. Potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilihoitoa tai stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa, keskimääräinen lannerangan BMD Z-pistemäärä oli vastaavasti -1,034 ja -0,498 ja keskimääräinen koko kehon BMD Z -pistemäärä -0,471 ja -0,386 lähtötasolla. Tenofoviiridisoproksiiliryhmässä ja stavudiini- tai tsidovudiiniryhmässä keskimääräiset muutokset viikolla 48 (satunnaistetun vaiheen lopussa) olivat vastaavasti lannerangan BMD Z-pistemäärässä 0,032 ja 0,087 ja koko kehon BMD Z-pistemäärässä -0,184 ja -0,027. Keskimääräinen lannerangan luumassan lisääntymisen osuus viikolla 48 oli samanlainen tenofoviiridisoproksiiliryhmässä ja stavudiini- tai tsidovudiiniryhmässä. Koko kehon luumassan kasvu oli pienempi tenofoviiridisoproksiiliryhmässä verrattuna stavudiini- tai tsidovudiiniryhmään. Yhdellä tenofoviiridisoproksiililla hoidetulla tutkimushenkilöllä ja ei yhdelläkään stavudiinilla tai tsidovudiinilla hoidetulla henkilöllä esiintyi merkittävä (> 4 %) lannerangan BMD:n aleneminen viikolla 48. Lannerangan BMD Z-pistemäärä laski -0,012 ja koko kehon pistemäärä -0,338 niillä 64 henkilöllä, joita hoidettiin tenofoviiridisoproksiililla 96 viikkoa. BMD Z -pisteitä ei säädetty pituuden ja painon mukaan.

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 8 pediatriisella potilaalla 89:stä (9,0 %), jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia, tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoproksiilihoidon (tenofoviiridisoproksiilialtistuksen mediaani oli 331 viikkoa).

Krooninen hepatiitti B: Tutkimuksessa GS-US-174-0115 106 HBeAg-negatiivista ja HBeAg-positiivista potilasta, jotka olivat 12-<18-vuotiaita ja joilla oli krooninen HBV-infektio [HBV DNA $\geq 10^5$ kopiota/ml, kohonnut seerumin ALAT (≥ 2 x yli normaalin ylärajan) tai joilla oli edellisten 24 kuukauden aikana ollut kohonneita seerumin ALAT-tasoja], sai 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (n = 52) tai plaseboa (n = 54) 72 viikon ajan. Potilaiden oli oltava tenofoviiridisoproksiililla aiemmin hoitamattomia, mutta he olivat voineet saada interferoni-pohjaisia hoitoja (> 6 kuukautta ennen seulontaa) tai mitä tahansa muuta tenofoviiridisoproksiilia sisältämätöntä suun kautta otettavaa anti-HBV-nukleosidi-/nukleotidihoitoa (> 16 viikkoa ennen seulontaa). Viikolla 72 yhteensä 88 %:lla (46/52) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilaista ja 0 %:lla (0/54) plasebo-ryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml. 74 %:lla (26/35) tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilasta oli normalisoitunut ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna plasebo-ryhmän 31 %:iin (13/42). Vaste tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli vertailukelpoinen nukleos(t)idillä aiemmin hoitamattomilla (n = 20) ja nukleos(t)idilla aiemmin hoidetuilla (n = 32) potilailla, mukaan lukien lamivudiiniresistentit potilaat (n = 6). 95 % nukleos(t)idilla aiemmin hoitamattomista potilaista, 84 % nukleos(t)idillä aiemmin hoidetuista potilaista ja 83 % lamivudiiniresistenteistä potilaista saavutti HBV DNA-tason < 400 kopiota/ml viikolla 72. Kolmeakymmentäyhtä potilasta 32:sta nukleos(t)idillä aiemmin hoidetusta potilaasta oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla. Viikolla 72 96 %:lla (27/28) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän immuuniaktiivisista potilaista (HBV DNA $\geq 10^5$ kopiota/ml, seerumin ALAT > 1,5 x yli normaalin ylärajan) ja 0 %:lla (0/32) plasebo-ryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml. 75 %:lla (21/28) tenofoviiridisoproksiiliryhmän immuuniaktiivisista potilaista oli normaali ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna 34 %:iin (11/32) plasebo-ryhmän potilaista.

72 viikkoa kestäneen sokkoutetun satunnaistetun hoidon jälkeen jokainen tutkittava sai siirtyä avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon viikkoon 192 asti. Viikon 72 jälkeen virologinen suppressio säilyi tutkittavilla, jotka saivat kaksoissokkoutettua tenofoviiridisoproksiilia ja sen jälkeen avoimesti tenofoviiridisoproksiilia (tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiiliryhmä): 86,5 %:lla (45/52) tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana plaseboa saaneista tutkittavista niiden tutkittavien osuus, joiden HBV DNA oli < 400 kopiota/ml, suureni jyrkästi sen jälkeen, kun he alkoivat saada avointa tenofoviiridisoproksiilihoitoa (PLB-tenofoviiridisoproksiiliryhmä): 74,1 %:lla (40/54) PLB-tenofoviiridisoproksiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiiliryhmässä niiden tutkittavien osuus, joiden ALAT oli normalisoitunut viikolla 192, oli lähtötilanteessa HBeAg-positiivisten tutkittavien osalta 75,8 % (25/33) ja lähtötilanteessa HBeAg-negatiivisten osalta 100 % (2/2). Anti-HBE-serokonversio todettiin viikkoon 192 mennessä yhtä suurella prosentuaalisella osuudella tutkittavista tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiiliryhmässä (37,5 %) ja PLB-tenofoviiridisoproksiiliryhmässä (41,7 %).

Tutkimuksen GS-US-174-0115 luuntiheyttä (BMD) koskevista tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 8:

Taulukko 8: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla ja viikoilla 72 ja 192

	Lähtötaso		Viikko 72		Viikko 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-tdf
Keskimääräiset lannerangan BMD Z-pisteet (SD) ^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)
Lannerangan BMD Z-pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Koko kehon keskimääräiset BMD Z-pisteet (SD) ^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)
Koko kehon BMD Z-pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	0,19 (0,504)
Lannerangan BMD pienentynyt vähintään 6 % ^b	NA	NA	1,9 % (1 tutkittava)	0 %	3,8 % (2 tutkittavaa)	3,7 % (2 tutkittavaa)
Koko kehon BMD pienentynyt vähintään 6 %	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 tutkittava)
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = Ei oleellinen

^a BMD Z -pisteitä ei ole korjattu pituuden ja painon suhteen

^b Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma viikkoon 72 mennessä

Tutkimukseen GS-US-174-0144 osallistui 89 kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavaa HBeAg-negatiivista ja -positiivista 2 – < 12-vuotiasta potilasta, jotka saivat 6,5 mg/kg tenofoviiridisoproksiilia enimmäisannoksella 245 mg (n = 60) tai plaseboa (n = 29) kerran

vuorokaudessa 48 viikon ajan. Potilaiden oli oltava tenofoviiridisoprosiililla aiemmin hoitamattomia, ja ehtona oli, että HBV DNA > 10⁵ kopiota/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) ja ALAT > 1,5 × normaalin yläraja (ULN) seulonnessa. 77 %:lla (46/60) tenofoviiridisoprosiilihoitoryhmän potilaista ja 7 %:lla (2/29) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. 66 %:lla (38/58) tenofoviiridisoprosiiliryhmän potilasta oli normalisoitunut ALAT-arvo viikolla 48 verrattuna plaseboryhmän 15 %:iin (4/27). 25 % (14/56) tenofoviiridisoprosiilihoitoryhmän potilaista ja 24 % (7/29) plaseboryhmän potilaista saavutti HBeAg-serokonversion viikolla 48.

Vaste tenofoviiridisoprosiilihoitoon oli vastaavanlainen aiemmin hoitamattomilla ja aiemmin hoidetuilla tutkittavilla siten, että aiemmin hoitamattomista tutkittavista 76 %:lla (38/50) ja aiemmin hoidetuista 80 %:lla (8/10) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48.

Vaste tenofoviiridisoprosiilihoitoon oli samanlainen myös tutkittavilla, jotka olivat lähtötilanteessa HBeAg-negatiivisia, verrattuna potilaisiin, jotka olivat lähtötilanteessa HBeAg-positiivisia. HBeAg-positiivisista 77 %:lla (43/56) ja HBeAg-negatiivisista 75,0 %:lla (3/4) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. HBV-genotyyppien jakautuminen lähtötilanteessa oli samanlainen tenofoviiridisoprosiiliryhmässä ja plaseboryhmässä. Suurin osa tutkittavista oli joko genotyyppiä C (43,8 %) tai D (41,6 %), ja genotyyppien A ja B esiintymistiheydet olivat pienemmät ja keskenään samanlaiset (kumpikin 6,7 %). Vain yksi tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetuista tutkittavista oli lähtötilanteessa genotyyppiä E. Yleisesti ottaen vasteet tenofoviiridisoprosiilihoitoon olivat samanlaiset genotyypeissä A, B, C ja E [75–100 %:lla tutkittavista oli HBV DNA < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48], ja vasteiden määrät olivat pienemmät tutkittavilla, joiden infektiio oli genotyyppiä D (55 %).

Vähintään 48 viikkoa kestäneen sokkoutetun satunnaistetun hoidon jälkeen jokainen tutkittava sai siirtyä avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon viikkoon 192 asti. Viikon 48 jälkeen virologinen suppressio säilyi tutkittavilla, jotka saivat kaksoissokkoutettua tenofoviiridisoprosiilia ja sen jälkeen avoimesti tenofoviiridisoprosiilia (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 83,3 %:lla (50/60) tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 192. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana plaseboa saaneista tutkittavista niiden tutkittavien osuus, joiden HBV DNA oli < 400 kopiota/ml, suureni jyrkästi avoimen tenofoviiridisoprosiilihoiton saamisen jälkeen (PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 62,1 %:lla (18/29) PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Näiden tutkittavien osuus, joiden ALAT oli normalisoitunut viikolla 192, oli tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä 79,3 % ja PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä 59,3 % (keskuslaboratorion kriteerien mukaan). HBeAg-serokonversio todettiin viikkoon 192 mennessä yhtä suurella prosentuaalisella osuudella tutkittavista tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (33,9 %) ja PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (34,5 %). Yhdelläkään tutkittavalla kummassakaan hoitoryhmässä ei ollut todettu HBsAg-serokonversiota viikkoon 192 mennessä. Vasteet tenofoviiridisoprosiilihoitoon olivat säilyneet kaikilla genotyypeillä A, B ja C (80–100 %) tenofoviiridisoprosiiliryhmässä viikon 192 kohdalla. Viikolla 192 havaittiin edelleen pienempiä vasteiden määriä tutkittavilla, joiden infektiio oli genotyyppiä D (77 %), mutta määrät olivat parempia verrattuna viikon 48 tuloksiin (55 %).

Tutkimuksen GS-US-174-0144 luuntiheyttä (BMD) koskevista tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 9:

Taulukko 9: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla, viikolla 48 ja viikolla 192

	Lähtötaso		Viikko 48		Viikko 192	
	Tenofoviiridisoproksiili	PLB	Tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiili	PLB-tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiili	PLB-tenofoviiridisoproksiili
Keskimääräiset lannerangan BMD Z -pisteet (SD)	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Lannerangan BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD)	ej relevant	ej relevant	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Koko kehon keskimääräiset BMD Z -pisteet (SD)	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Koko kehon BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD)	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Lannerangan BMD pienentynyt ≥ 4 % lähtötasosta, kumulatiivinen ilmaantuvuus ^a	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Koko kehon BMD pienentynyt ≥ 4 % lähtötasosta, kumulatiivinen ilmaantuvuus ^a	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = ei oleellinen

^a Viikon 48 jälkeen ei ollut yhtään uutta tutkittavaa, jonka BMD olisi pienentynyt ≥ 4 %.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset tenofoviiridisoproksiilia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa HIV:ssä ja kroonisessa hepatiitti B:ssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Tenofoviirisoprosiili on vesiliukoinen esteriesiaste, joka *in vivo* muuttuu nopeasti tenofoviiriksi ja formaldehydiksi.

Tenofoviiri muuntuu solun sisällä tenofoviirimonofosfaatiksi ja vaikuttavaksi aineosaksi tenofoviiridifosfaatiksi.

Imeytyminen

Kun tenofoviirisoprosiilia annetaan suun kautta HIV-potilaille, tenofoviirisoprosiili imeytyy nopeasti ja muuntuu tenofoviiriksi. HIV-potilaille toistuvasti aterian yhteydessä annostellun tenofoviirisoprosiilin jälkeen tenofoviirin C_{max} , AUC- ja C_{min} -keskiarvot (variaatiokerroin%) olivat vastaavasti 326 (36,6 %) ng/ml, 3 324 (41,2 %) ng·h/ml ja 64,4 (39,4 %) ng/ml. Paaston jälkeen tenofoviirin huippupitoisuudet seerumissa todetaan tunnin kuluttua annoksen jälkeen ja ruuan kanssa otettuna kahden tunnin kuluttua. Tenofoviirin oraalinen hyötyosuus tenofoviirisoprosiilista oli paastonneilla potilailla noin 25 %. Tenofoviirisoprosiilin anto runsasrasvaisen aterian kanssa lisäsi oraalista hyötyosuutta niin, että tenofoviirin AUC nousi noin 40 % ja C_{max} noin 14 %. Ensimmäisen tenofoviirisoprosiiliannoksen jälkeen aterioinneilla potilailla mediaani C_{max} seerumissa oli 213-375 ng/ml. Tenofoviirisoprosiilin anto kevyen aterian kanssa ei kuitenkaan vaikuttanut merkittävästi tenofoviirin farmakokineetiikkaan.

Jakautuminen

Suonensisäisen annostelun jälkeen tenofoviirin vakaan tilan jakautumistilavuudeksi arvioitiin noin 800 ml/kg. Kun tenofoviirisoprosiilia annetaan suun kautta, tenofoviiri kulkeutuu useimpiin kudoksiin suurimpien pitoisuuksien esiintyen munuaisissa, maksassa ja suolen sisällössä (prekliiniset tutkimukset). *In vitro* tenofoviirin sitoutuminen plasmaproteiiniin oli alle 0,7 % ja seerumiproteiiniin alle 7,2 % tenofoviirin pitoisuusrajojen ollessa 0,01-25 µg/ml.

Biotransformaatio

In vitro -kokeissa on osoitettu, etteivät tenofoviirisoprosiili ja tenofoviiri ole CYP450-entsyymien substraatteja. Tenofoviiri ei myöskään merkittävästi suurempina pitoisuuksia, (noin 300-kertaisina) kuin *in vivo* havaitut, estänyt *in vitro* lääkemetaboliaa, jossa välittäjänä oli jokin lääkkeiden biotransformaatioon osallistuva ihmisen tärkeä CYP450-isoentsyymi (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, tai CYP1A1/2). Tenofoviirisoprosiililla ei pitoisuutena 100 µmol/l ollut minkäänlaista vaikutusta yhteenkään CYP450-isoentsyymeistä, paitsi CYP1A1/2:en, jossa havaittiin pieni (6 %), mutta tilastollisesti merkittävä aleneminen CYP1A1/2:n substraatin metabolisoitumisessa. Näihin tietoihin perustuen on epätodennäköistä, että kliinisesti merkittävää yhteisvaikutuksia esiintyisi tenofoviirisoprosiilin ja CYP450:n metaboloimien lääkkeiden välillä.

Eliminaatio

Tenofoviiri erittyy pääasiassa munuaisten kautta sekä suodattamalla että aktiivisen tubulaarisen kuljetusmekanismin kautta. Noin 70-80 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan suonensisäisen annoksen jälkeen. Kokonaispuhdistuma on noin 230 ml/h/kg (noin 300 ml/min). Munuaispuhdistuma on noin 160 ml/h/kg (noin 210 ml/min), mikä ylittää glomerulaarisuodosnopeuden. Tämän mukaan aktiivinen tubulaarinen erityys on tärkeä osa tenofoviirin erittymistä. Suun kautta annostellun tenofoviirin loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 12-18 tuntia.

Tutkimuksissa on vahvistettu tenofoviirin aktiivisen tubulaarisen erityksen reitin kulkevan proksimaaliseen tubulussoluun *human organic anion transporters* (hOAT) 1 ja 3 kautta, ja erityvän virtsaan monilääkeresistentin proteiinin MRP 4 (*multidrug resistant protein 4*) avulla.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tenofoviirin farmakokinetiikka oli riippumaton tenofoviiridisopoksiilin annoksesta annosrajoissa 75-600 mg, eikä siihen vaikuttanut toistuva annostus millään annostasolla.

Ikä

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole suoritettu vanhuksilla (yli 65-vuotiailla).

Sukupuoli

Tenofoviirin farmakokinetiikkaa naisilla koskevan rajallisen tiedon perusteella sukupuolella ei ole mitään suurta vaikutusta.

Syntyperä:

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti eri etnisissä ryhmissä.

Pediatriset potilaat

HIV-1: Tenofoviirin vakaan tilan farmakokinetiikka arvioitiin kahdeksalla HIV-1-tartunnan saaneella nuorella potilaalla (12-<18-vuotiaita), joiden paino oli ≥ 35 kg. Keskimääräinen (\pm SD) C_{\max} on $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ ja AUC_{tau} $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Tenofoviirialtistus nuorilla potilailla, jotka saivat päivittäin suun kautta tenofoviiridisopoksiilia 245 mg:n annoksen, oli samanlainen kuin altistus, joka saavutettiin aikuisilla, jotka saivat tenofoviiridisopoksiilia 245 mg:n annoksen kerran vuorokaudessa.

Krooninen hepatiitti B: Vakaan tilan tenofoviirialtistus HBV-tartunnan saaneilla nuorilla potilailla (12-<18-vuotiaita), jotka saivat päivittäin suun kautta tenofoviiridisopoksiilia 245 mg:n annoksen, oli samanlainen kuin altistus, joka saavutettiin aikuisilla, jotka saivat tenofoviiridisopoksiilia 245 mg:n annoksen kerran vuorokaudessa.

Tenofoviirialtistus 2 – < 12-vuotiailla pediatrisilla HBV-tartunnan saaneilla potilailla, jotka saivat päivittäin suun kautta tenofoviiridisopoksiilia 6,5 mg/painokilo (tabletteina tai rakeina) maksimiannoksen ollessa 245 mg, oli samanlainen kuin altistukset, jotka saavutettiin HIV-1-tartunnan saaneilla 2 – < 12-vuotiailla pediatrisilla potilailla, jotka saivat päivittäin tenofoviiridisopoksiilia 6,5 mg/painokilo maksimiannoksen ollessa 245 mg.

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole suoritettu 245 mg tenofoviiridisopoksiilitableteilla alle 12-vuotiailla lapsilla tai lapsilla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviirin farmakokinetiikka määritettiin sen jälkeen kun tenofoviiridisopoksiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena 40 aikuispotilaalle, joilla ei ollut HIV- eikä HBV-infektiota mutta joilla lähtötilanteen kreatiinipuhdistuman (*Creatinine Clearance, CrCl*) mukaan oli heikentynyt munuaisten toiminta (munuaisten toiminta normaali, kun $\text{CrCl} > 80$ ml/min; lievästi heikentynyt, kun $\text{CrCl} = 50-79$ ml/min; kohtalaisesti heikentynyt, kun $\text{CrCl} = 30-49$ ml/min ja vaikeasti heikentynyt, kun $\text{CrCl} = 10-29$ ml/min). Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali, tenofoviirin keskialtistus (variaatiokerroin%) nousi 2 185 (12 %) ng·h/ml:stä henkilöillä, joiden CrCl oli > 80 ml/min, 3 064 (30 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli lievästi heikentynyt munuaisten toiminta, 6 009 (42 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta ja 15 985 (45 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta. Annossuositusten munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, joiden mukaan annosväliä pidennetään, odotetaan nostavan plasman huippupitoisuuksia ja laskevan C_{\min} -arvoja munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali. Tämän seikan kliinistä merkitystä ei tunneta.

Potilailla, joilla on hemodialyysyä vaativa loppuvaiheen munuaistauti (*End Stage Renal Disease, ESRD*) ($\text{CrCl} < 10$ ml/min), dialyysien välisenä aikana tenofoviiripitoisuudet nousivat huomattavasti 48 tunnin sisällä saavuttaen 1 032 ng/ml:n C_{\max} :n keskiarvon ja 42 857 ng·h/ml:n $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$:n keskiarvon.

On suositeltavaa muuttaa tenofoviiridisoproksiilin 245 mg annosväli aikuispotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min, tai potilailla, joilla jo on dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaistauti (ESRD) (ks. kohta 4.2).

Tenofoviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joita ei hoideta hemodialyysillä ja joiden kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min, sekä potilailla, joiden loppuvaiheen munuaistautia (ESRD) hoidetaan peritoneaalidialyysihoidolla tai jollakin muulla dialyysimuodolla.

Tenofoviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Tietoja ei ole saatavilla, joten suosituksia annostuksesta ei voida antaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Heikentynyt maksan toiminta

Tenofoviiridisoproksiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena aikuispotilaille, joilla ei ollut HIV- eikä HBV-infektiota mutta Child-Pugh-Turcotte (CPT) -asteikon mukaan eriasteista heikentynyttä maksan toimintaa. Tenofoviirin farmakokinetiikka ei muuttunut olennaisesti maksan toiminnan heikentymistä sairastavilla henkilöillä, mikä viittaa siihen, että näillä henkilöillä annosta ei tarvitse muuttaa. Tenofoviirin C_{max} - ja $AUC_{0-\infty}$ -keskiarvot (variaatiokerroin%) olivat vastaavasti 223 (34,8 %) ng/ml ja 2 050 (50,8 %) ng h/ml normaaleilla koehenkilöillä ja 289 (46,0 %) ng/ml ja 2 310 (43,5 %) ng·h/ml koehenkilöillä, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta ja 305 (24,8 %) ng/ml ja 2 740 (44,0 %) ng h/ml koehenkilöillä, joilla oli vaikeasti heikentynyt maksan toiminta.

Solunsisäinen farmakokinetiikka

Ihmisen proliferoimattomissa perifeerisen veren mononukleaarisisissa soluissa (PBMC:t) tenofoviiridisoproksiinin puoliintumisaika oli noin 50 tuntia, fytohemagglutiniinistimuloituissa soluissa se oli noin 10 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten, farmakologisten turvallisuustutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa rotat, koirat ja apinat saivat hoitoannoksia suurempia tai niitä vastaavia määriä lääkeainetta. Tutkimuksissa todettiin muun muassa munuais- ja luutoksisuutta sekä seerumin fosfaattipitoisuuden laskua, joilla voi olla kliinistä merkitystä. Luutoksisuutena on todettu osteomalasiaa (apinat) ja luutiheyden (BMD) laskua (rotat ja koirat). Luutoksisuus nuorilla aikuisilla rotilla ja koirilla ilmeni altistuksilla, jotka olivat ≥ 5 -kertaisia verrattuna pediatristen tai aikuisten potilaiden altistukseen; luutoksisuus ilmeni nuorilla tartunnan saaneilla apinoilla erittäin suurilla altistuksilla ihonalaisen annostuksen jälkeen (≥ 40 -kertaisia verrattuna potilaiden altistukseen). Löydökset tutkimuksissa rotilla ja apinoilla osoittivat vaikuttavaan aineeseen liittyvää fosfaatin imeytymisen vähentymistä suolesta, jonka mahdollinen sekundaarinen vaikutus on BMD:n aleneminen.

Geenitoksisuustutkimusten tulokset olivat positiivisia *in vitro* hiiren lymfomakokeessa, epäselviä yhdessä Ames-kokeessa käytetyistä kannoista sekä heikosti positiivisia UDS-testissä rotan primaarisissa hepatosyyteissä. Se oli kuitenkin negatiivinen *in vivo* hiiren luuytimen mikronukleuskokeessa.

Rotilla ja hiirillä suoritetuissa oraalisisä karsinogeenisuustutkimuksissa ilmeni erittäin suurella annoksella pohjukaissuolikasvainten vähäistä esiintymistä hiirissä. Näillä löydöksillä tuskin on merkitystä ihmisille.

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt mitään vaikutuksia parittelu-, hedelmällisyys-, tiineys- tai sikiömuuttujiin. Tenofoviiridisoproksiili kuitenkin vähensi poikasten elinkykyysindeksiä ja painoa peri-postnataalisissa toksisuustutkimuksissa emolle myrkyllisillä annoksilla.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttava aine tenofoviiridisoproksiili ja sen pääasialliset muuttumistuotteet jäävät pysyvästi ympäristöön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosi

Mikrokiteinen selluloosa 112 (E460)

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällys

Indigokarmiini (E132)

Titaanidioksidi (E171)

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Makrogoli 3350 (E1521)

Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 30 päivää alle 25 °C:ssa säilytettynä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Suuritiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropeeni- (PP-) korkki ja joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja HDPE-säiliön, jossa on silikageeliä.

Pakkauskoost:

30 (1 x 30) kalvopäällysteistä tablettia.

Kerrannaispakkauskokost sisältävät: 90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskoost ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33199

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.7.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.3.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.3.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tenofovir disoproxil STADA 245 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 105 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusblå, mandelformade, filmdragerade tabletter med dimensionerna ca 17,0 mm x 10,5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hiv-1-infektion

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg filmdragerade tabletter är avsedda att användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv-1-infekterade vuxna.

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

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg filmdragerade tabletter är även avsedda för behandling av hiv-1-infekterade ungdomar, med NRTI-resistens eller toxiciteter som utesluter behandling med första linjens substanser, i åldern 12 till <18 år.

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

Hepatit B-infektion

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg filmdragerade tabletter är avsedda för behandling av kronisk hepatit B hos vuxna med:

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

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg filmdragerade tabletter är avsedda för behandling av kronisk hepatit B hos ungdomar 12 till <18 år med:

- kompenserad leversjukdom och tecken på immunaktiv sjukdom, dvs. aktiv virusreplikation och varaktigt förhöjd nivå av ALAT i serum, eller histologiska tecken på måttlig till uttalad inflammation och/eller fibros. Inför beslut om att påbörja behandling av pediatrika patienter, se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Hiv-1 och kronisk hepatit B

Vuxna och ungdomar i åldern 12 till < 18 år som väger ≥ 35 kg

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

Beslutet att behandla pediatrika patienter (ungdomar) ska baseras på noggrant övervägande av varje enskild patients behov och grundat på gällande riktlinjer för behandling av barn samt värdet av histologiska uppgifter vid baseline. Nyttan med långvarig virussuppression vid fortsatt behandling måste vägas mot risken med en förlängd behandling, såsom utveckling av resistent hepatit B-virus och osäkerheten vad gäller långsiktiga toxiska verkningar på skelett och njurar (se avsnitt 4.4).

Serum-ALAT ska vara varaktigt förhöjt i minst 6 månader före behandling av pediatrika patienter med kompenserad leversjukdom på grund av HBeAg-positiv kronisk hepatit B, och i minst 12 månader hos patienter med HBeAg-negativ sjukdom.

Behandlingsduration hos vuxna och ungdomar med kronisk hepatit B

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

- Hos HBeAg-positiva patienter utan cirros skall behandling ges i minst 12 månader efter bekräftad HBe-serokonversion (HBeAg-förlust och HBV-DNA-förlust med anti-HBe-detektion vid två på varandra följande serumprover med minst 3–6 månaders mellanrum) eller tills HBs-serokonversion eller till dess att effekten går förlorad (se avsnitt 4.4). Serum-ALAT och HBV-DNA-nivåer skall kontrolleras regelbundet efter utsättande av behandling för att upptäcka eventuellt sent virologiskt recidiv.
- Hos HBeAg-negativa patienter utan cirros skall behandling ges minst tills HBs-serokonversion eller till dess att effektförlust påvisas. Behandlingsutsättning kan också övervägas när stabil virussuppression uppnåtts (dvs. efter minst 3 år) förutsatt att serum-ALAT och HBV-DNA-nivåer kontrolleras regelbundet efter utsättande av behandling för att upptäcka eventuellt sent virologiskt recidiv. Vid förlängd behandling i mer än 2 år rekommenderas regelbundna bedömningar för att bekräfta att den valda behandlingen fortfarande är lämplig för patienten.

Utsättning av behandling rekommenderas inte för vuxna patienter med dekomenserad leversjukdom eller cirros.

Pediatrik population

Reducerad dos av tenofovirdisoproxil används för behandling av hiv-1-infekterade pediatrika patienter i åldern 2 till <12 år. Eftersom Tenofovir disoproxil Stada endast finns tillgänglig som 245 mg filmdragerade tabletter, är det inte lämpligt för användning till pediatrika patienter i åldern 2 till <12 år. Andra lämpliga formuleringar kan finnas tillgängliga.

Säkerhet och effekt för tenofovirdisoproxil för hiv-1-infekterade barn eller barn med kronisk hepatit B under 2 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Missad dos

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

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Vuxna

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

Lätt njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 50-80 ml/min)

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

Måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 30-49 ml/min)

Om administrering av en lägre dos inte är möjlig kan förlängda dosintervall med 245 mg filmdragerade tabletter användas. Administrering av 245 mg tenofovirdisoproxil var 48:e timme kan användas baserat på modulering av farmakokinetiska singeldos-data hos hiv-negativa och icke HBV-infekterade försökspersoner med varierande grad av njurfunktionsnedsättning, inklusive hemodialyskrävande kronisk njursvikt, men har inte bekräftats i kliniska studier. Det kliniska behandlingssvaret och njurfunktionen skall därför övervakas noggrant hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

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

Om administrering av en lägre dos inte är möjligt, och om det inte finns något behandlingsalternativ kan förlängda dosintervall med 245 mg filmdragerade tabletter användas enligt följande:

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

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

Dessa dosintervalljusteringar har inte bekräftats i kliniska studier. Simulationer tyder på att det förlängda dosintervallet med tenofovir 245 mg filmdragerade tabletter inte är optimalt och kan leda till ökad toxicitet och möjligen inadekvat svar. Det kliniska behandlingssvaret och njurfunktionen skall därför övervakas noggrant (se avsnitt 4.4 och 5.2).

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

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

Pediatriisk population

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Administreringssätt

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

För patienter som har svårt att svälja filmdragerade tabletter kan Tenofovir disoproxil Stada 245 mg filmdragerade tabletter i undantagsfall krossas och sedan dispergeras i åtminstone 100 ml vatten, apelsinjuice eller druvjuice och drickas omedelbart.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

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

Hepatit B

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

Samtidig administrering av andra läkemedel

- Tenofovir disoproxil Stada skall inte administreras samtidigt med andra läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.
- Tenofovir disoproxil Stada skall inte administreras samtidigt med adefovirdipivoxil.
- Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Trippelbehandling med nukleosider/nukleotider

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

Effekter på njurarna och skelettet hos en vuxen population

Effekter på njurarna

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

Kontroll av njurarna

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

Hantering av njurarna

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

Samtidig administrering och risk för njurtoxicitet

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

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Det finns begränsade data om tenofoviridisoproxils säkerhet och effekt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Därför skall tenofoviridisoproxil endast användas om den potentiella fördelen med behandlingen anses väga tyngre än den potentiella risken. Tenofoviridisoproxil rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) och patienter som behöver hemodialys. Om det inte finns något behandlingsalternativ, måste dosintervallet justeras och njurfunktionen skall övervakas noggrant (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Effekter på skelettet

Skelettarnormiteter som osteomalaci, som kan manifesteras sig som ihållande eller förvärrad skelettmärta, och som vid sällsynta tillfällen kan bidra till frakturer, kan associeras med tenofoviridisoproxil-inducerad proximal renal tubulopati (se avsnitt 4.8).

En minskning av skelettets bentäthet (BMD) har observerats med tenofoviridisoproxil hos patienter med hiv- eller hepatit B-infektion, i randomiserade, kontrollerade, kliniska prövningar som pågått i upp till 144 veckor (se avsnitt 4.8 och 5.1). Denna minskade bentäthet förbättrades i allmänhet efter avslutad behandling.

I andra studier (prospektiva och tvärstudier) förekom de mest uttalade minskningarna av BMD hos patienter som behandlats med tenofoviridisoproxil som en del av en regim som innehöll en bostrad proteashämmare. Sammantaget med tanke på de skelettabnormiteter som associerades med tenofoviridisoproxil och begränsningarna med långtidsdata på effekten av tenofoviridisoproxil på skeletthälsa och frakturrisik, ska alternativa behandlingsregimer övervägas för patienter med osteoporos och med frakturer i anamnesen.

Om skelettabnormitet misstänks eller påvisas bör lämplig specialist konsulteras.

Effekter på njurarna och skelettet hos den pediatrika populationen

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

Effekter på njurarna

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

Kontroll av njurarna

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

Hantering av njurarna

Om serumfosfatvärdet bekräftas vara <3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos pediatrika patienter som får tenofoviridisoproxil bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Om njurabnormitet misstänks eller påvisas bör en nefrolog konsulteras för att ta ställning till om behandlingen med tenofoviridisoproxil ska avbrytas. Man bör också överväga att avbryta behandlingen med tenofoviridisoproxil vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

Samtidig administrering och risk för njurtoxicitet

Samma rekommendationer som för vuxna gäller (se ovan).

Nedsatt njurfunktion

Användning av tenofoviridisoproxil rekommenderas inte för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Behandling med tenofoviridisoproxil skall inte sättas in hos pediatrika patienter med njurfunktionsnedsättning och skall sättas ut hos pediatrika patienter som utvecklar njurfunktionsnedsättning under behandling med tenofoviridisoproxil.

Effekter på skelettet

Tenofovir kan orsaka en minskning av BMD. Det är ovisst vilka effekter tenofoviridisoproxil-associerade förändringar av BMD har på den långsiktiga skeletthälsan och den framtida risken för frakturer (se avsnitt 5.1).

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

Leversjukdom

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

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

Exacerbationer av hepatit

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

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

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

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

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

Användning med vissa antivirala medel mot hepatit C

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

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

Vikt och metabola parametrar

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

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats förekomma i miljöer med immunreakivering; men den rapporterade tiden till debut är mer varierande och dessa händelser kan uppstå många månader efter att behandling satts in.

Osteonekros

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

Äldre

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

Hjälpämnen

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg filmdragerade tabletter innehåller laktos. Därför bör patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

Samtidig användning rekommenderas inte

Tenofovir disoproxil Stada skall inte administreras samtidigt med andra läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil och tenofoviralafenamid.

Tenofovir disoproxil Stada skall inte administreras samtidigt med adefovirdipivoxil.

Didanosin

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

Läkemedel som elimineras via njurarna

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

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

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

Övriga interaktioner

Interaktioner mellan tenofovirdisoproxil och andra läkemedel visas i tabell 1 nedan (ökning visas som “↑”, minskning som “↓”, oförändrat som “↔”, två gånger dagligen som “b.i.d.” och en gång dagligen som “q.d.”).

Tabell 1: Interaktioner mellan tenofovirdisoproxil och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Antiretrovirala läkemedel		
Proteashämmare		
Atazanavir/ Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen skall övervakas noggrant (se avsnitt 4.4)
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ingen signifikant effekt på farmakokinetiska parametrar för lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen skall övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Ingen signifikant effekt på farmakokinetiska parametrar för darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen skall övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
NRTI		
Didanosine	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40-60 %.	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4) Ökad systemisk exponering för didanosin kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar. Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin i en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av CD4-celldatalet, möjligen beroende på en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforilerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin given samtidigt med tenofovirdisoproxil har associerats

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofoviridisoproxil
		med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapivikt för flera testade kombinationer för behandling av hiv-1-infektion.
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviridisoproxil skall inte administreras samtidigt med adefovirdipivoxil (se avsnitt 4.4)
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och entecavir ledde inte till några signifikanta farmakokinetiska interaktioner.
Virushämmande medel mot hepatit C-virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C _{max} : ↑ 68 % C _{min} : ↑ 118 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63 % Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45 % Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47 % C _{min} : ↑ 47 %	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och atazanavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för Tenofoviridisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 37 % GS-331007 ² :	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %</p>	<p>tenofovirdisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovirdisoproxil</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
(200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : 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 %	tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : 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 dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
(300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %</p>	<p>tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och atazanavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin:</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C _{max} : ↑ 55 % C _{min} : ↑ 52 %	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C _{max} : ↓ 41 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30 % C _{min} : ↑ 63 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42 % C _{min} : ↔	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och lopinavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	<p>Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21 % Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C _{max} : ↑ 46 % C _{min} : ↑ 70 %	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % GS-331007 ² : 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 och efavirenz förväntas minska plasmakoncentrationen av velpatasvir. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir och behandlingar som innehåller efavirenz rekommenderas inte.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
	<p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.)³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen.</p> <p>Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>
Sofosbuvir	Sofosbuvir:	Ingen dosjustering krävs.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde (dos i mg)	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
(400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	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} : ↔	

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

² Den dominerande cirkulerande metaboliten av sofosbuvir.

³ Studien utfördes med ytterligare voxilaprevir 100 mg för att uppnå de exponeringar för voxilaprevir som förväntas hos HCV-infekterade patienter.

Studier utförda med andra läkemedel

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

I litteraturen har exponering för tenofovirdisoproxil under den tredje trimestern av graviditeten visats minska risken för överföring av HBV från moder till spädbarn om tenofovirdisoproxil ges till mödrar i tillägg till immunglobulin mot hepatit B och hepatit B-vaccin hos spädbarn.

I tre kontrollerade kliniska studier administrerades tenofovirdisoproxil (245 mg) en gång dagligen från 28 till 32 graviditetsveckan fram till 1 till 2 månader post partum hos totalt 327 gravida kvinnor med kronisk HBV-infektion. Kvinnorna och deras spädbarn följdes under upp till 12 månader efter förlossningen. Dessa data har inte lett till några säkerhetssignaler.

Amning

Om det nyfödda barnet behandlas på tillbörligt sätt för förebyggande av hepatit B vid födseln, kan en moder med hepatit B generellt amma sitt barn.

Mycket låga nivåer av tenofovir utsöndras i bröstmjolk och nyfödda/spädbarns exponering via bröstmjölken anses vara försumbar. Även om långtidsdata är begränsade har inga biverkningar rapporterats hos ammande spädbarn, och HBV-infekterade mödrar som använder tenofovirdisoproxil kan amma.

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att mödrar som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

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

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

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

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

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

Kliniska studier av hepatit B: Bedömningen av biverkningarna från kliniska HBV-studiedata baseras i första hand på erfarenhet från två dubbelblinda, jämförande, kontrollerade studier i vilka 641 vuxna patienter med kronisk hepatit B och kompenserad leversjukdom fick behandling med tenofovirdisoproxil

245 mg dagligen (n = 426) eller adefovirdipivoxil 10 mg dagligen (n = 215) i 48 veckor. De biverkningar som observerades vid fortsatt behandling i 384 veckor överensstämde med säkerhetsprofilen för tenofoviridisoproxil. Efter initial minskning med ungefär -4,9 ml/min (vid användning av Cockcroft-Gault-ekvationen) eller -3,9 ml/min/1,73 m² (vid användning av ekvationen för kostmodifiering vid kronisk njursvikt [modification of diet in renal disease, MDRD]) efter de första 4 behandlingsveckorna var den årliga minskningen av njurfunktionen efter baseline, som rapporterades hos patienter behandlade med tenofoviridisoproxil, -1,41 ml/min per år (vid användning av Cockcroft-Gault-ekvationen) och -0,74 ml/min/1,73 m² per år (vid användning av MDRD-ekvationen).

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

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

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

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

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

Biverkningar med misstänkt (åtminstone möjligt) samband med behandlingen redovisas för varje organsystem samt med frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som: *Mycket vanliga* ($\geq 1/10$), *vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *mindre vanliga* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) eller *sällsynta* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

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

Frekvens	Tenofoviridisoproxil
<i>Metabolism och nutrition:</i>	
Mycket vanliga:	hypofosfatemi ¹
Mindre vanliga:	hypokalemi ¹
Sällsynta:	laktacidosis
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Mycket vanliga:	yrsel
Vanliga:	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Mycket vanliga:	diarré, kräkning, illamående

Vanliga:	buksmäta, uppsvälld buk, flatulens
Mindre vanliga:	pankreatit
<i>Lever och gallvägar:</i>	
Vanliga:	förhöjda transaminaser
Sällsynta:	leversteatos, hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Mycket vanliga:	hudutslag
Sällsynta:	angioödem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	
Vanliga:	minskad bentäthet ³
Mindre vanliga:	rabdomyolys ¹ , muskelsvaghet ¹
Sällsynta:	osteomalaci (manifesterad som skelettsmäta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer) ^{1, 2} , myopati ¹
<i>Njurar och urinvägar:</i>	
Mindre vanliga:	förhöjda kreatininvärden, proximal renal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom)
Sällsynta:	akut njursvikt, njursvikt, akut tubulär nekros, nefrit (inklusive akut interstitiell nefrit) ² , nefrogen diabetes insipidus
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:</i>	
Mycket vanliga:	asteni
Vanliga:	trötthet

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

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

³ Denna biverkningsfrekvens uppskattades baserat på säkerhetsuppgifter från olika kliniska studier med TDF (tenofoviridisoproxil) hos patienter med hepatit B-infektion. Se även avsnitt 4.4 och 5.1.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hiv-1 och hepatit B:

Nedsatt njurfunktion

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

Laktacidosis

Fall av laktacidosis har rapporterats med tenofoviridisoproxil enbart eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Patienter som har predisponerande faktorer, såsom patienter med dekompenenserad leversjukdom eller patienter som samtidigt får läkemedel som är kända för att inducera laktacidosis, löper ökad risk för svår laktacidosis under behandling med tenofoviridisoproxil, inklusive dödlig utgång.

Hiv-1:

Metabola parametrar

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdom (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats men den rapporterade tiden till debut är mer varierande och dessa händelser kan uppstå många månader efter behandling satts in (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

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

Hepatit B:

Exacerbationer av hepatit under behandling

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

Exacerbationer av hepatit efter utsättande av behandling

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

Pediatrik population

Hiv-1

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

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

I studie GS-US-104-0352 avbröt 8 av 89 pediatrika patienter (9,0 %) som exponerats för tenofoviridisoproxil (medianexponering för tenofoviridisoproxil 331 veckor) behandlingen med studieläkemedlet på grund av njurbiverkningar. Fem patienter (5,6 %) uppvisade provresultat som kliniskt överensstämde med proximal renal tubulopati, varav fyra avbröt behandlingen med tenofoviridisoproxil. Sju patienter hade uppskattade värden för glomerulär filtrationshastighet (GFR) mellan 70 och 90 ml/min/1,73 m². Av dessa fick tre patienter en kliniskt betydelsefull sänkning av uppskattat GFR vilket förbättrades efter att tenofoviridisoproxil satts ut.

Kronisk hepatit B

Bedömningen av biverkningar baseras på en randomiserad studie (studie GS-US-174-0115) på 106 ungdomar (12 till <18 år) med kronisk hepatit B som behandlades med tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 veckor och på en randomiserad studie (studie GS-US-174-0144) på 89 patienter med kronisk hepatit B (2 till < 12 år) som behandlades med tenofoviridisoproxil (n = 60) eller

placebo (n = 29) i 48 veckor. De biverkningar som observerades hos pediatrika patienter som behandlades med tenofovirdisoproxil överensstämde med de som observerades i kliniska studier av tenofovirdisoproxil hos vuxna (se avsnitt 4.8 *Sammanfattning av biverkningar i tabellform* och 5.1).

Minskningar av BMD har observerats hos HBV-infekterade pediatrika patienter i åldern 2 till <18 år. De BMD Z-poäng som observerades hos patienter som fick tenofovirdisoproxil var lägre än de som observerades hos patienter som fick placebo (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Andra särskilda populationer

Äldre

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom tenofovirdisoproxil kan orsaka njurtoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med tenofovir (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2). Användning av tenofovirdisoproxil rekommenderas inte för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Tenofovirdisoproxilsuccinat är succinatsaltet av prodrugen tenofovirdisoproxil. Tenofovirdisoproxil absorberas och omvandlas till den aktiva substansen tenofovir, som är en nukleosidmonofosfat- (nukleotid)-analog. Tenofovir omvandlas därefter till den aktiva metaboliten, tenofovirdifosfat, en obligat kedjeterminator, genom konstitutivt uttryckta cellulära enzymer. Tenofovirdifosfat har en intracellulär halveringstid på 10 timmar i aktiverade och 50 timmar i vilande perifera mononukleära blodceller (PBMC). Tenofovirdifosfat hämmar hiv-1-omvänd transkriptas och HBV-polymeras via kompetitiv

hämning med det naturliga deoxyribonukleotidsubstratet och, efter inkorporering i DNA, via DNA-kedjeavbrott. Tenofovirdifosfat är en svag inhibitor av cellulära polymeraser α , β och γ . Vid koncentrationer på upp till 300 $\mu\text{mol/l}$ har tenofovir även visat sig sakna effekt på syntesen av mitokondrie-DNA eller produktionen av mjölksyra i *in vitro*-analyser.

Data avseende hiv

Antiviral aktivitet mot hiv in vitro: Den koncentration av tenofovir som krävs för 50 % inhibition (EC₅₀) av laboriestammen hiv-1_{IIIB} av vildtyp är 1–6 $\mu\text{mol/l}$ i lymfoida cellinjer och 1,1 $\mu\text{mol/l}$ mot primära hiv-1 subtyp B-isolat i PBMC. Tenofovir är också aktivt mot hiv-1 subtyp A, C, D, E, F, G och O och mot hiv_{BAL} i primära monocyt-/makrofagceller. Tenofovir visar aktivitet *in vitro* mot hiv-2 med en EC₅₀ på 4,9 $\mu\text{mol/l}$ i MT-4-celler.

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

Vid *intent to treat* analys (avsaknad av data och byte av antiretroviral terapi betraktades som misslyckande) var andelen patienter med hiv-1-RNA under 400 kopior/ml och 50 kopior/ml vid 48

veckors behandling 80 % respektive 76 % i gruppen som behandlades med tenofoviridisoproxil 245 mg, jämfört med 84 % respektive 80 % i gruppen som behandlades med stavudin. Vid 144 veckor var andelen patienter med hiv-1-RNA under 400 kopior/ml och 50 kopior/ml 71 % respektive 68 % i gruppen som behandlades med tenofoviridisoproxil 245 mg, jämfört med 64 % respektive 63 % i gruppen som behandlades med stavudin.

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

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

Data avseende HBV

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

I båda dessa studier var tenofoviridisoproxil signifikant överlägset adefovirdipivoxil med avseende på det primära effektmåttet med fullständigt svar (definierat som HBV-DNA-nivå <400 kopior/ml och

förbättring med minst 2 poäng på Knodells nekroinflammationsskala utan försämring på Knodells fibrosskala). Behandling med tenofoviridisoproxil 245 mg var även associerad med signifikant större andel patienter med HBV-DNA <400 kopior/ml, jämfört med behandling med adefovirdipivoxil 10 mg. Båda behandlingarna gav likartade resultat vad gäller histologiskt svar (definierat som förbättring med minst 2 poäng på Knodells nekroinflammationsskala utan försämring på Knodells fibrosskala) vecka 48 (se tabell 3 nedan).

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

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

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

* p-värde mot adefovirdipivoxil <0,05.

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

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

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

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

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

Svaret på behandling med tenofoviridisoproxil var jämförbart hos patienter som tidigare behandlats med nukleosider (n = 51) och tidigare obehandlade patienter (n = 375) samt hos patienter med normalt ALAT (n = 21) respektive onormalt ALAT (n = 405) vid baseline när studierna GS-US-174-0102 och

GS-US-174-0103 slogs samman. Fyrtionio av de 51 patienter som tidigare behandlats med nukleosider hade behandlats med lamivudin. Sjuttiofyra procent av dem som tidigare behandlats med nukleosider och 69 % av de tidigare obehandlade patienterna uppnådde fullständigt behandlingssvar; 90 % av de tidigare behandlade och 88 % av de tidigare obehandlade patienterna uppnådde suppression av HBV-DNA <400 kopior/ml. Samtliga patienter med normalt ALAT vid baseline och 88 % av patienterna med onormalt ALAT vid baseline uppnådde suppression av HBV-DNA <400 kopior/ml.

Erfarenhet av behandling efter 48 veckor i studierna GS-US-174-0102 och GS-US-174-0103
I studierna GS-US-174-0102 och GS-US-174-0103 gick patienterna efter dubbelblind behandling i 48 veckor (antingen tenofovirdisoproxil 245 mg eller adefovirdipivoxil 10 mg) utan behandlingsavbrott över till öppen behandling med tenofovirdisoproxil. I studierna GS-US-174-0102 och GS-US-174-0103 fortsatte 77 % respektive 61 % av patienterna i studien till och med vecka 384. Vid vecka 96, 144, 192, 240, 288 och 384 upprätthölls virussuppression, biokemiska och serologiska svar med fortsatt behandling med tenofovirdisoproxil (se tabell 4 och 5 nedan).

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

Studie 174-0102 (HBeAg-negativa)												
Parameter ^a	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoxil 10 mg med övergång till tenofovirdisoproxil 245 mg n = 125					
Vecka	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 kopior/ml (<69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normaliserat ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologi (%)												
HBeAg-förlust/ serokonversion	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg-förlust/ serokonversion	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- ^m 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 240 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.
- ⁿ Siffrorna som presenteras är kumulativa procentandelar baserade på en Kaplan-Meier-analys som exkluderar data som samlats in efter tillägg av emtricitabin till den öppna behandlingen med tenofoviridisoproxil (KM-tenofoviridisoproxil).
- ^o 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 336 veckors öppen behandling.
- ^p 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 336 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

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

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

- ^a Baserat på LTE-analys (*Long Term Evaluation*-algoritmen) – Patienter som avbröt studien vid någon tidpunkt före vecka 384 på grund av ett i protokollet definierat effektmått, liksom de som slutförde vecka 384, är inkluderade i nämnaren.
- ^b 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 48 veckors öppen behandling.
- ^c 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 48 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.
- ^d Populationen som användes för analys av ALAT-normalisering inbegrep endast patienter med ALAT över ULN vid baseline.
- ^e 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 96 veckors öppen behandling.
- ^f 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 96 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.
- ^g Siffrorna som presenteras är kumulativa procentandelar baserade på en Kaplan-Meier-analys som inkluderar data som samlats in efter tillägg av emtricitabin till den öppna behandlingen med tenofoviridisoproxil (KM-ITT).
- ^h 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 144 veckors öppen behandling.
- ⁱ 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 144 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.
- ^j 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 192 veckors öppen behandling.
- ^k 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 192 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.
- ^l Siffrorna som presenteras är kumulativa procentandelar baserade på en Kaplan-Meier-analys som exkluderar data som samlats in efter tillägg av emtricitabin till den öppna behandlingen med tenofoviridisoproxil (KM-tenofoviridisoproxil).
- ^m 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 240 veckors öppen behandling.
- ⁿ 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 240 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.
- ^o 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 336 veckors öppen behandling.

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

Parade leverbiopsidata vid baseline och vid vecka 240 fanns tillgängliga för 331/489 patienter som var kvar i studierna GS-US-174-0102 och GS-US-174-0103 vid vecka 240 (se tabell 6 nedan). Nittiofem procent (225/237) av patienterna utan cirros vid baseline och 99 % (93/94) av patienterna med cirros vid baseline hade antingen ingen förändring eller en förbättring av fibros (Ishaks fibrosskala). Av de 94 patienterna med cirros vid baseline (Ishaks fibrosskala: 5 - 6), fick 26 % (24) ingen förändring på Ishaks fibrosskala och 72 % (68) fick regression av cirros vid vecka 240 med en reduktion på Ishaks fibrosskala på minst 2 poäng.

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

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

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

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

^c 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av upp till 192 veckors öppen behandling.

^d 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av upp till 192 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

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

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

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

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

för att utvärdera fördel/risk med dubbelbehandling med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil hos patienter infekterade med enbart HBV pågår.

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

Studie GS-US-174-0108 är en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie som utvärderar säkerheten och effekten med tenofoviridisoproxil (n = 45), emtricitabin plus tenofoviridisoproxil (n = 45) och entecavir (n = 22) hos patienter med dekompenenserad leversjukdom. I den arm som behandlades med tenofoviridisoproxil hade patienterna en genomsnittlig CPT-poäng på 7,2, genomsnittligt HBV-DNA på 5,8 log₁₀ kopior/ml och genomsnittligt serum-ALAT på 61 E/l vid baseline. Fyrtiotvå procent (19/45) av patienterna hade tidigare behandlats med lamivudin i minst 6 månader, 20 % (9/45) av patienterna hade tidigare behandlats med adefovirdipivoxil och 9 av 45 patienter (20 %) hade resistensmutationer mot lamivudin och/eller adefovirdipivoxil vid baseline. De ko-primära effektmått för säkerhet var avbrott på grund av en biverkning och bekräftad höjning av serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl eller bekräftad serumfosfat < 2 mg/dl.

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

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

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

Studie 174-0108			
Parameter	Tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg eller 1 mg) n = 22
Tolerabilitetssvikt (permanet avbrott av studieläkemedlet på grund av en biverkning som uppträder under behandling)	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Bekräftad höjning av serumkreatinin ≥ 0.5 mg/dl från baseline eller bekräftad serumfosfat < 2 mg/dl n (%)^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV-DNA n (%) <400 kopior/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) Normalt ALAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 poäng minskning av CPT från baseline n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Genomsnittlig förändring från baseline av CPT- poäng	-0,8	-0,9	-1,3

Genomsnittlig förändring från baseline av MELD-poäng	-1,8	-2,3	-2,6
---	------	------	------

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

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

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

Användande av en analys av de patienter som avbrutit/bytt = där behandlingen misslyckats, uppnådde 50 % (21/42) i gruppen som fick tenofoviridisoproxil, 76 % (28/37) i gruppen som fick emtricitabin plus tenofoviridisoproxil och 52 % (11/21) i gruppen som fick entecavir HBV DNA <400 kopior/ml vid vecka 168.

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

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

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

Klinisk resistens

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

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

I studie GS-US-174-0108 fick 45 patienter (inklusive 9 patienter med resistensmutationer mot lamivudin och/eller adefovirdipivoxil vid baseline) tenofoviridisoproxil i upp till 168 veckor. Genotypiska data från

parade HBV-isolat vid baseline och under behandling var tillgängliga för 6/8 patienter med HBV-DNA >400 kopior/ml vid vecka 48. Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofoviridisoproxil identifierades i dessa isolat. Genotypisk analys gjordes för 5 patienter i den behandlingsarm som fick tenofoviridisoproxil även efter vecka 48. Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofoviridisoproxil identifierades hos dessa patienter.

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

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

I en pediatrik studie (GS-US-174-0144) var genotypiska data från parade HBV-isolat vid baseline och under behandling från patienter som fick blindat tenofoviridisoproxil tillgängliga för 9 av 10 patienter vid vecka 48, vilka hade HBV-DNA i plasma >400 kopior/ml. Genotypiska data från parade HBV-isolat vid baseline och under behandling från patienter som bytte till öppen behandling med tenofoviridisoproxil från behandling med blindat tenofoviridisoproxil (TDF-TDF-grupp) eller från placebo (PLB-TDF-grupp) efter minst 48 veckors blindad behandling var tillgängliga för 12 av 16 patienter vid vecka 96, 4 av 6 patienter vid vecka 144 och 4 av 4 patienter vid vecka 192, vilka hade HBV-DNA i >400 kopior/ml. Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofoviridisoproxil identifierades i dessa isolat veckorna 48, 96, 144 eller 192.

Pediatrik population

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

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

I studie GS-US-104-0352 randomiserades 97 tidigare behandlade patienter i åldern 2 till <12 med stabil virologisk suppression på behandlingsregimer innehållande stavudin eller zidovudin till att antingen ersätta stavudin eller zidovudin med tenofoviridisoproxil (n = 48) eller att fortsätta med den ursprungliga

behandlingsregimen (n = 49) i 48 veckor. Vecka 48 hade 83 % av patienterna i gruppen som behandlades med tenofoviridisproxil och 92 % av patienterna i gruppen som behandlades med stavudin eller zidovudin hiv-1-RNA-koncentrationer <400 kopior/ml. Skillnaden i andelen patienter som bibehöll <400 kopior/ml vecka 48 påverkades främst av ett högre antal avbrott i gruppen som behandlades med tenofoviridisproxil. När saknade data exkluderades hade 91 % av patienterna i gruppen som behandlades med tenofoviridisproxil och 94 % av patienterna i gruppen som behandlades med stavudin eller zidovudin hiv-1-RNA-koncentrationer <400 kopior/ml vecka 48.

Minskningar av BMD har rapporterats hos pediatrika patienter. Hos patienter som fick behandling med tenofoviridisproxil, eller stavudin eller zidovudin var genomsnittlig BMD Z-poäng för ländrygggraden -1,034 respektive -0,498 och genomsnittlig BMD Z-poäng för helkropp vid baseline -0,471 respektive -0,386. Genomsnittlig förändring vecka 48 (slutet av randomiseringsfasen) var 0,032 och 0,087 för BMD Z-poäng för ländrygggraden och -0,184 och -0,027 för BMD Z-poäng för helkropp för gruppen som fick tenofoviridisproxil respektive stavudin eller zidovudin. Genomsnittlig frekvens för benmasseökning i ländrygggraden vecka 48 var liknande för gruppen som behandlades med tenofoviridisproxil och gruppen som behandlades med stavudin eller zidovudin. Total benmasseökning var mindre i gruppen som behandlades med tenofoviridisproxil jämfört med gruppen som behandlades med stavudin eller zidovudin. En patient som behandlades med tenofoviridisproxil och inga patienter som behandlades med stavudin eller zidovudin upplevde signifikant (>4 %) BMD-förlust i ländrygggraden vecka 48. BMD Z-poäng minskade med -0,012 för ländrygggraden och med -0,338 för helkropp hos de 64 patienter som behandlades med tenofoviridisproxil i 96 veckor. BMD Z-poäng justerades inte för längd och vikt.

Åtta av 89 pediatrika patienter (9,0 %) som exponerats för tenofoviridisproxil i studie GS-US-104-0352 avbröt behandlingen med studieläkemedlet på grund av njurbiverkningar. Fem patienter (5,6 %) uppvisade provresultat som kliniskt överensstämde med proximal renal tubulopati, varav fyra avbröt behandlingen med tenofoviridisproxil (median exponering för tenofoviridisproxil 331 veckor).

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

Efter 72 veckor av blindad randomiserad behandling kunde alla försökspersoner växla till öppen behandling med tenofoviridisproxil fram till vecka 192. Efter vecka 72 upprätthölls den virologiska suppressionen hos de försökspersoner som fick dubbelblind behandling med tenofoviridisproxil följt av öppen behandling med tenofoviridisproxil (tenofoviridisproxil-tenofoviridisproxil-grupp). Vid vecka 192 hade 86,5 % (45/52) av försökspersonerna i tenofoviridisproxil-tenofoviridisproxil-gruppen HBV-DNA <400 kopior/ml. Bland de försökspersoner som fått placebo under den dubbelblinda fasen steg andelen patienter med HBV-DNA <400 kopior/ml kraftigt efter att öppen behandling med tenofoviridisproxil påbörjats (PLB-tenofoviridisproxil-grupp). Vid vecka 192 hade 74,1 % (40/54) av

försökspersonerna i PLB-tenofoviridisoproxil -gruppen HBV-DNA <400 kopior/ml. Andelen försökspersoner med ALAT-normalisering vid vecka 192 i tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil -gruppen var 75,8 % (25/33) bland dem som var HBeAg-positiva vid baseline och 100,0 % (2 av 2 försökspersoner) bland dem som var HBeAg-negativa vid baseline. Liknande procentandelar av patienterna i tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil- och PLB-tenofoviridisoproxil-grupperna (37,5 % respektive 41,7 %) upplevde serokonversion mot anti-HBe fram till och med vecka 192.

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

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

	Baseline		Vecka 72		Vecka 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Genomsnittlig (SD) BMD Z-poäng för ländryggren ^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)
Genomsnittlig (SD) förändring av BMD Z-poäng för ländryggen från baseline ^a	Ej relevant	Ej relevant	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Genomsnittlig (SD) BMD Z-poäng för helkropp ^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)
Genomsnittlig (SD) förändring av BMD Z-poäng för helkropp från baseline ^a	Ej relevant	Ej relevant	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Minst 6 % minskning av BMD för ländryggen ^b	Ej relevant	Ej relevant	1,9 % (1 försöks- person)	0%	3,8 % (2 försöks- personer)	3,7 % (2 försöks- personer)
Minst 6 % minskning av BMD för helkropp ^b	Ej relevant	Ej relevant	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 försöks- person)
Genomsnittlig ökning i % av BMD för ländryggren	Ej relevant	Ej relevant	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Genomsnittlig ökning i % av BMD för helkropp	Ej relevant	Ej relevant	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

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

^b Primärt effektmått för säkerhet fram till vecka 72.

I studie GS-US-174-0144 behandlades 89 HBeAg-negativa och -positiva patienter i åldern 2 till <12 år med kronisk hepatit B med tenofoviridisoproxil 6,5 mg/kg upp till en högsta dos på 245 mg (n = 60), eller med placebo (n = 29), en gång dagligen i 48 veckor. Försöksdeltagarna fick inte tidigare ha behandlats med tenofoviridisoproxil och måste ha HBV-DNA >105 kopior/ml (~ 4,2 log₁₀ IE/ml) och ALAT >1,5 × övre normalgränsen (ULN) vid screening. Vecka 48 hade 77 % (46/60) av patienterna i behandlingsgruppen som fick tenofoviridisoproxil och 7 % (2/29) av patienterna i placebogruppen HBV-DNA <400 kopior/ml (69 IE/ml). Sextiosex procent (38 av 58) av patienterna i tenofoviridisoproxilgruppen hade normaliserat ALAT vecka 48 jämfört med 15 % (4 av 27) i placebogruppen. Tjugofem procent (14 av 56) av patienterna i tenofoviridisoproxil-gruppen och 24 % (7/29) av patienterna i placebogruppen uppnådde HBeAg-serokonversion vid vecka 48.

Svaret på behandling med tenofoviridisoproxil var jämförbart hos tidigare obehandlade och tidigare behandlade försökspersoner, där 76 % (38/50) av tidigare obehandlade och 80 % (8/10) av tidigare behandlade försökspersoner uppnått HBV-DNA <400 kopior/ml (69 IE/ml) vid vecka 48.

Behandlingssvaret på tenofoviridisoproxil var också likartat hos försökspersoner som var HBeAg-negativa respektive HBeAg-positiva vid baseline, där 77 % (43/56) HBeAg-positiva och 75,0 % (3/4) HBeAg-negativa uppnått HBV-DNA <400 kopior/ml (69 IE/ml) vid vecka 48. Fördelningen av HBV-genotyperna vid baseline var likartad för tenofoviridisoproxil- och placebogrupperna. Majoriteten av försökspersonerna hade antingen genotyp C (43,8 %) eller D (41,6 %), med lägre och likartad frekvens av genotyp A och B (6,7 % vardera). Endast en försöksperson som randomiserats till tenofoviridisoproxilgruppen hade genotyp E vid baseline. Allmänt var behandlingssvaret på tenofoviridisoproxil likartat för genotyperna A, B, C och E [75/100 % av försökspersonerna uppnådde HBV-DNA <400 kopior/ml (<69 IE/ml) vid vecka 48], medan svarsfrekvensen var lägre hos försökspersoner med genotyp D-infektion (55 %).

Efter minst 48 veckors blindad, randomiserad behandling kunde varje patient byta till öppen behandling med tenofoviridisoproxil fram till vecka 192. Efter vecka 48 upprätthölls virologisk suppression för de som fick dubbelblindat tenofoviridisoproxil följt av öppet tenofoviridisoproxil (TDF-TDF-grupp): 83,3 % (50/60) av patienterna i TDF-TDF-gruppen hade HBV-DNA <400 kopior/ml (69 IU/ml) vid vecka 192. Bland de patienter som fick placebo under den dubbelblinda perioden ökade antalet patienter med HBV-DNA <400 kopior/ml kraftigt efter att ha fått behandling med öppet TDF (PLB-TDF-gruppen): 62,1 % (18/29) av patienterna i PLB-TDF-gruppen hade HBV-DNA <400 kopior/ml vid vecka 192. Andelen patienter med normalisering av ALAT vecka 192 i grupperna TDF-TDF och PLB-TDF var 79,3 % respektive 59,3 % (baserat på centrallaboratoriets kriterium). Liknande procentandelar av patienterna i grupperna TDF-TDF och PLB-TDF (33,9 % respektive 34,5 %) upplevde HBeAg-serokonversion till och med vecka 192. Inga patienter i någon av behandlingsgrupperna hade haft HBeAg-serokonversion vid vecka 192. Svarsfrekvensen på behandling med tenofoviridisoproxil vid vecka 192 bibehölls för alla genotyper A, B och C (80–100 %) i TDF-TDF-gruppen. Vid vecka 192 observerades fortfarande en lägre svarsfrekvens hos patienter med genotyp D-infektion (77 %) men med en förbättring jämfört med resultaten från vecka 48 (55 %).

Tabell 9 sammanfattar data för bentätthet (BMD) från studie GS-US-174-0144.

Tabell 9: Utvärdering av bentätthet vid baseline, vecka 48 och vecka 192

	Baseline		Vecka 48		Vecka 192	
	tenofovir-disoproxil	PLB	tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil	tenofovir-disoproxil-tenofovir-disoproxil	PLB-tenofovir-disoproxil
Genomsnittlig (SD) BMD Z-poäng för ländryggen	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Genomsnittlig (SD) förändring av BMD Z-poäng för ländryggen från baseline	ej relevant	ej relevant	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Genomsnittlig (SD) BMD Z-poäng för helkropp	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Genomsnittlig (SD) förändring av BMD Z-poäng för helkropp från baseline	ej relevant	ej relevant	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulativ incidens ≥ 4 % minskning från baseline av BMD för ländryggen ^a	ej relevant	ej relevant	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativ incidens ≥ 4 % minskning från baseline av BMD för helkropp ^a	ej relevant	ej relevant	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Genomsnittlig ökning i % av BMD för ländryggen	ej relevant	ej relevant	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Genomsnittlig ökning i % av BMD för helkropp	ej relevant	ej relevant	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

^a Inga ytterligare patienter hade <4 % minskning av BMD efter vecka 48.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Absorption

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Ålder

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

Kön

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

Etnicitet

Farmakokinetik har inte särskilt studerats hos olika etniska grupper.

Pediatrik population

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

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

Tenofovirexponeringen hos HBV-infekterade pediatrika patienter i åldern 2 till <12 år som fick oral daglig dos tenofovirdisoproxil på 6,5 mg/kg kroppsvikt (tablett eller granulat) upp till högst 245 mg, var likartad den exponering som uppnåddes hos hiv-1-infekterade pediatrika patienter i åldern 2 till <12 år som fick en daglig dos tenofovirdisoproxil på 6,5 mg/kg upp till högst 245 mg.

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Intracellulär farmakokinetik

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

Miljöriskbedömning

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktos

Mikrokristallin cellulosa 112 (E460)

Pregelatiniserad stärkelse (majs)

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Indigokarmin (E132)

Titandioxid (E171)

Polyvinyl alkohol (E1203)

Makrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

Hållbarhet i öppnad förpackning: 30 dagar vid förvaring vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av polyeten med hög densitet (HDPE) med en barnskyddande förslutning av polypropen (PP), innehållande 30 filmdragerade tabletter och en HDPE behållare innehållande kiselgel.

Förpackningsstorlekar:

30 (1 x 30) filmdragerade tabletter

Multi pack innehållande: 90 (3 x 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33199

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5.7.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 11.3.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.3.2024