

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 245 mg tenofoviiridisoproksiilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 220 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoisia, mantelinmuotoisia, kaksoiskuperia kalvopäällystettyjä tabletteja, jotka ovat kooltaan 16 mm x 10 mm ja joissa on yhdellä puolella merkintä ”H” ja toisella puolella merkintä ”T11”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### *HIV-1-infektio*

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

Tenofoviiridisoproksiilin 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 tenofoviiridisoproksiili 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 245 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu sellaisten kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavien aikuisten hoitoon, joilla on:

- maksasairaus ilman vajaatoimintaa, näyttää 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 Sandoz 245 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu sellaisten kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavien 12- <18-vuotiaiden nuorten hoitoon, joilla on:

- maksasairaus ilman vajaatoimintaa, näyttöä aktiivisesta immuunisairaudesta, ts. aktiivisesta virusreplikaatiosta ja jatkuvasti koholla olevista seerumin ALAT-tasoista, tai histologista näyttöä keskivaikeasta tai vaikeasta tulehduksesta ja/tai fibroosista. Pediatristen potilaiden hoidon 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 ja 12–< 18-vuotiaat nuoret, jotka painavat  $\geq 35$  kg:*

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

Pediatristen potilaiden (nuorten) hoitopäätöksen on perustuttava potilaan yksilöllisten tarpeiden huolelliseen huomiointiin ja voimassaoleviin pediatriisiin hoitosuosituksiin, ja myös lähtötason histologisten tietojen arvo on huomioitava. Jatkuvan hoidon tuottaman pitkäkestoisen virologisen suppression 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 pediatristen potilaiden hoitamista, joilla on HBeAg-positiivisesta kroonisesta hepatiitti B -infektiosta johtuva maksasairaus ilman vajaatoimintaa, ja vähintään 12 kuukauden ajan ennen sellaisten potilaiden hoitamista, joiden tauti on HBeAg-negatiivinen.

### Hoidon kesto aikuisilla ja nuorilla, 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 (HBeAg:n häviäminen ja HBV DNA:n häviäminen anti-HBe:n havaitsemisen yhteydessä osoitettuna kahdessa peräkkäisessä seeruminäytteessä, joiden välillä on vähintään 3–6 kuukautta) vahvistuksen jälkeen 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 3 vuotta), edellyttäen, että seerumin ALAT- ja HBV DNA -tasoja 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 kompensoitumaton maksasairaus tai kirroosi.

#### *Pediatriset potilaat*

Tenofoviiridisoproksiilia voi olla on saatavana myös muina annosmuotoina HIV-1- infektion ja kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon 2–< 12-vuotiaille pediatriisille potilaille ja pienempinä tablettivahvuuksina HIV-1-infektion tai kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon 6–< 12-vuotiaille pediatriisille potilaille (ks. kohta 5.1). Katso sopivien annosmuotojen valmisteyhteenvetoja.

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ja tehoa alle 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 Sandoz-annoksen ja muistaa sen 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa Tenofovir disoproxil Sandoz-tablettinsa ruuan kanssa mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Tenofovir disoproxil Sandoz -annoksen 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 Sandoz-valmisteen ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen tabletti. Jos potilas oksentaa yli 1 tunnin kuluttua Tenofovir disoproxil Sandoz-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 lisääntyy heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä potilailla.

#### Aikuiset

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuudesta ja tehosta aikuispotilailla, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma <50 ml/min), on rajallista tietoa, ja pitkän aikavälin turvallisuustietoja ei ole arvioitu lievästi heikentyneen munuaisten toiminnan (kreatiniinin poistuma 50-80 ml/min) osalta. Sen vuoksi tenofoviiridisoproksiilia tulee käyttää aikuispotilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Muiden annosmuotojen käyttöä tenofoviiridisoproksiilin pienennetyn päivittäisen annoksen antamiseksi suositellaan aikuispotilailla, joiden kreatiniinin poistuma on <50 ml/min mukaan lukien hemodialyysipotilaat. Katso sopivien annosmuotojen valmisteyhteenvetoja.

#### *Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 50-80 ml/min)*

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

#### *Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 30-49 ml/min)*

Potilaille, jotka eivät pysty ottamaan muita saatavilla olevia tenofoviiridisoproksiilin annosmuotoja kuten rakeita, voidaan käyttää 245 mg kalvopäällysteisiä tabletteja pidennetyillä annosväleillä. 245 mg tenofoviiridisoproksiilin 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 (kreatiniinin poistuma <30 ml/min) ja hemodialyysipotilaat*

Potilaille, jotka eivät pysty ottamaan muita saatavilla olevia tenofoviiridisoproksiilin annosmuotoja kuten rakeita, ja jos vaihtoehtoista hoitoa ei ole käytettävissä, pidennettyjä annosvälejä 245 mg kalvopäällysteisillä tableteilla voidaan käyttää seuraavalla tavalla:

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

Hemodialyysipotilaat: 245 mg tenofoviiridisoproksiiliavoidaan antaa 7 päivän välein hemodialyysihoidon jälkeen\*.

Näitä annosvälin muutoksia ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Simulaatioissa on saatu viitteitä siihen, että pidennetty annosväli tenofoviiridisoproksiili 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 hemodialyysihoitoja on kolme viikossa, muutoin yhteensä 12 tunnin dialyysihoidon jälkeen. Annossuositusta ei voida antaa potilaille, jotka eivät saa hemodialyysihoitoa ja joiden kreatiniinin poistuma on <10 ml/min.

#### Pediatriset potilaat

Tenofoviiridisoproksiilin 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 Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen 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 Sandoz-tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa.

Tenofoviiridisoproksiilista on voi olla saatavilla raevalmiste potilaille, joilla on vaikeuksia niellä kalvopäällysteisiä tabletteja. Katso sopivien annosmuotojen valmisteyhteenvetoja. Poikkeustapauksissa Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg kalvopäällysteiset tabletit voidaan kuitenkin liuottaa vähintään 100 ml:aan vettä, appelsiinimehua tai viinirypälemehua.

### **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 tenofoviiridisoproksiilihoidon aloittamista (ks. alla Samanaikainen HIV-1- ja hepatiitti B -infektio).

#### *HIV-1*

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoitoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

#### *Hepatiitti B*

Potilaille tulee kertoa, ettei tenofoviiridisoproksiilin ole osoitettu ehkäisevän riskiä HBV:n tartumisesta toisiin ihmisiin seksuaalikontaktissa tai veriteitse. Tarkoituksenmukaisten varoitoimien käyttöä tulee jatkaa.

#### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

- Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.
- Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.
- Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosinin 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 tenofoviiridisoproksiilia 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, heikentynyttä munuaisten toimintaa, kohonneita kreatiniiniarvoja, hypofosfatemiaa ja proksimaalista tubulopatiaa (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) on raportoitu esiintyneen käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia kliinisesti (ks. kohta 4.8).

#### *Munuaisten seuranta*

On suositeltavaa, että kaikkien potilaiden kreatiniinin poistuma lasketaan ennen tenofoviiridisoproksiilihoitoa aloittamista ja että munuaisten toimintaa (kreatiniinin poistuma ja seerumin fosfaattia) myös seurataan 2–4 viikon ja 3 kuukauden kuluttua hoidosta 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 kreatiniinin poistuma on laskenut <50 ml/min kenellä tahansa tenofoviiridisoproksiilia 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).

Tenofoviiridisoproksiilihoitoa keskeyttämistä tulee myös harkita aikuispotilailla, joiden kreatiniinin poistuma on laskenut <50 ml/min tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Tenofoviiridisoproksiilihoitoa keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

#### *Samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden vaara*

Tenofoviiridisoproksiiliin 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 tenofoviiridisoproksiilia ja nefrotoksisia lääkkeitä.

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

Korkeampi heikentyneen munuaisten toiminnan riski on raportoitu potilailla, jotka saavat tenofoviiridisoproksiilia yhdistelmänä ritonaviirin 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 tenofoviiridisoproksiiliin samanaikaista antoa tehostetun proteaasin estäjän kanssa.

Tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu kliinisesti potilailla, jotka saavat lääkevalmisteita, jotka erittyvät saman munuaisreitit, 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*

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

Aikuispotilaat, joiden kreatiniinin poistuma on <50 ml/min, mukaan lukien hemodialyysipotilaat: Tenofoviirisoprosiilin turvallisuudesta ja tehosta potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, on rajallisesti tietoa. Sen vuoksi tenofoviirisoprosiilia tulee käyttää vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Tenofoviirisoprosiilin käyttöä ei suositella potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma <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*

Tenofoviirisoprosiilin 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).

Tenofoviirisoprosiili saattaa myös pienentää luuntiheyttä (*bone mineral density*, BMD). 144 viikon kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin lamivudiiniin ja efavirensiin yhdistettyä tenofoviirisoprosiilia ja stavudiinia aikuispotilailla, joilla on HIV-infektio ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä, todettiin lonkassa ja selkärangassa pientä luutiheyden (*bone mineral density*, BMD) alenemista kummassakin hoitoryhmässä. Selkärangan BMD:n aleneminen ja muutokset luun biomerkkiaineissa lähtötasoon verrattuna olivat merkittävästi suuremmat tenofoviirisoprosiiliryhmässä 144. viikolla. Lonkan BMD:n aleneminen oli myös merkittävästi suurempi tässä ryhmässä 96. viikkoon mennessä. Murtumariski ei kuitenkaan lisääntynyt eikä kliinisesti merkittäviä luustomuutoksia todettu tässä tutkimuksessa 144 viikon aikana.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) BMD:n alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviirisoprosiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa. Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviirisoprosiilihoitoon liittyy luustomuutoksia ja tenofoviirisoprosiilin vaikutuksista luiden terveyteen ja murtumariskiin on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja osteoporoosia sairastavilla potilailla, joilla on korkea murtumariski.

Luustomuutoksia epäiltäessä tai havaittaessa on syytä pyytää asiantuntijalausunto.

#### 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 (kreatiniinin poistuma ja seerumin fosfaatti) on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja niiden arvoja on seurattava hoidon aikana kuten aikuisilla (ks. yllä).

#### *Munuaismoireiden 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 tenofoviiridisoprosiilihoidon keskeyttämistä.

Tenofoviiridisoprosiilihoidon 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*

Tenofoviiridisoprosiiliin käyttöä ei suositella pediatriksille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.2). Tenofoviiridisoprosiilihoitoa ei saa aloittaa pediatriksille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ja hoito on lopetettava pediatriksilla potilailla, joille kehittyy heikentynyt munuaisten toiminta tenofoviiridisoprosiilihoidon aikana.

#### *Luustoon liittyvät vaikutukset*

Tenofovir disoproxil Sandoz voi aiheuttaa BMD:n alenemista. Näiden tenofoviiridisoprosiiliin liittyvien BMD:n muutosten vaikutuksista luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin ei ole varmuutta (ks. kohta 5.1).

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

#### Maksasairaus

Tiedot turvallisuudesta ja tehosta maksansiirtopotilailla ovat hyvin rajallisia.

Tenofoviiridisoprosiilin 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 maksaan tai munuaiseen 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 laboratoriotuloksilla 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.

Maksasairausten 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 tenofoviiridisoproksiilia 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 toimintahäiriöitä 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 tenofoviirihoidon aikana, ks. edellä *Hepatiitin paheneminen*.

#### Käyttö tiettyjen hepatiitti C -viruslääkkeiden kanssa

On osoitettu, että tenofoviiridisoproksiilin anto yhdessä ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän, sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän kanssa suurentaa tenofoviiripitoisuuksia plasmassa, etenkin kun käytetään samanaikaisesti HIV-lääkitystä, joka sisältää tenofoviiridisoproksiilia ja farmakokinetiikan tehostajaa (ritonaviiria tai kobisistaattia).

Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän, sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän, sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä tenofoviiridisoproksiilin samanaikaiseen antoon yhdessä tehostetun HIV-proteaasin estäjän (esim. atatsanaviirin tai darunaviirin) kanssa liittyvät mahdolliset riskit ja hyödyt on otettava huomioon, etenkin potilailla, joilla munuaisten toimintahäiriön riski on suurentunut. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää, sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilin ja tehostetun HIV-proteaasin estäjän kanssa saavia potilaita on seurattava tenofoviiridisoproksiiliin 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 kliinisen 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 immunitetin 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 autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on ilmoitettu esiintyvän elpyvän immunitetin 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 neuvota ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

#### Iäkkäät

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

Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosiimeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **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 Sandozia ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Tenofovir disoproxil Sandozia 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 <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>Antiretroviraaliset lääkkeet</b>		
<b>Proteasiin estäjät</b>		
Atatsanaviiri/Ritonaviiri (300 q.d./100 q.d.)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 %  Tenofoviiri: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 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 <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 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 <sub>min</sub> : ↑ 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).
<b>NRTI-lääkkeet</b>		
Didanosini	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosinin samanaikainen annostelu lisää didanosinin systeemistä altistusta 40-60 %.	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Suurentunut systeeminen didanosini-altistus saattaa suurentaa didanosiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoositaapauksia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosinin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solun määrän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosinin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n

		didanosiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.
Adefoviiridipivoksiili	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Tenofoviiridisoproksiilia ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa (ks. kohta 4.4).
Entekaviiri	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Ei kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, kun tenofoviiridisoproksiilia annettiin samanaikaisesti entekaviirin kanssa.
<b>Hepatiitti C -viruslääkkeet</b>		
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasviiri: AUC: ↑ 96 % C <sub>max</sub> : ↑ 68 % C <sub>min</sub> : ↑ 118 %  Sofosbuviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42 %  Atatsanaviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63 %  Ritonaviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45 %  Emtrisitabiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47 % C <sub>min</sub> : ↑ 47 %	Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.  Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Sofosbuviiri: AUC: ↓ 27 % C <sub>max</sub> : ↓ 37 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔	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 häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin

	<p><math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Darunaviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Ritonaviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 48 %</p> <p>Emtrisitabiini:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↑ 50 %  <math>C_{max}</math>: ↑ 64 %  <math>C_{min}</math>: ↑ 59 %</p>	<p>yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. 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.) + efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviiri:  AUC: ↓ 34 %  <math>C_{max}</math>: ↓ 34 %  <math>C_{min}</math>: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Efavirensi:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↑ 98 %  <math>C_{max}</math>: ↑ 79 %  <math>C_{min}</math>: ↑ 163 %</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Sofosbuviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>

	<p><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Rilpiviiriini: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 91 %</p>	
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg x 1) + dolutegraviiri (50 mg x 1) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg/245 mg x 1)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Ledipasviiri: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Dolutegraviiri AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 65 % <math>C_{max}</math>: ↑ 61 % <math>C_{min}</math>: ↑ 115 %</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiiliin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaistoimintaa on seurattava tiiviisti (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg x 1) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg x 1/100 mg x 1) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg/245 mg x 1)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↑ 142 % <math>C_{max}</math>: ↑ 55 % <math>C_{min}</math>: ↑ 301 %</p> <p>Atatsanaviiri:</p>	Tenofoviiridisoproksiilin, sofosbuviiri/velpatasviirin ja atatsanaviiri/ritonaviirin samanaikaisesta annostelusta johtuvat plasman suurentuneet tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviiridisoproksiiliin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta käytettynä sofosbuviiri/velpatasviirin ja farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa ei ole varmistettu.

	<p>AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p> <p>Ritonaviiri:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 29 %</p> <p>Emtrisitabiini:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 55 %  C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p>	<p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaistoimintaa on seurattava tiheästi (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg x 1) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg x 1/100 mg x 1) + emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiili (200 mg/245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuviiri:  AUC: ↓ 28 %  C<sub>max</sub>: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviiri:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 24 %  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunaviiri:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviiri:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↑ 39 %  C<sub>max</sub>: ↑ 55 %  C<sub>min</sub>: ↑ 52 %</p>	<p>Tenofoviirisoprosiiliin, sofosbuviiri/velpatasviirin ja darunaviiri/ritonaviirin samanaikaisesta annostelusta johtuvat plasman suurentuneet tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirisoprosiiliin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Tenofoviirisoprosiilin turvallisuutta käytettynä sofosbuviiri/velpatasviirin ja farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaistoimintaa on seurattava tiheästi (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg x 1) + lopinaviiri/ritonaviiri (800 mg/ 200 mg x 1) + emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiili (200 mg/245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuviiri:  AUC: ↓ 29 %  C<sub>max</sub>: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviiri:  AUC: ↔</p>	<p>Tenofoviirisoprosiiliin, sofosbuviiri/velpatasviirin ja lopinaviiri/ritonaviirin samanaikaisesta annostelusta johtuvat plasman suurentuneet tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirisoprosiiliin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Tenofoviirisoprosiilin turvallisuutta käytettynä</p>

	<p><math>C_{max}</math>: ↓ 30 %  <math>C_{min}</math>: ↑ 63 %</p> <p>Lopinaviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Ritonaviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↑ 42 %  <math>C_{min}</math>: ↔</p>	<p>sofosbuviiri/velpatasviirin ja farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaistoimintaa on seurattava tiheästi (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/ 100 mg x 1) + raltegraviiri (400 mg x 2) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg/ 245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Velpatasviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Raltegraviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↓ 21 %</p> <p>Emtrisitabiini:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↑ 40 %  <math>C_{max}</math>: ↑ 46 %  <math>C_{min}</math>: ↑ 70 %</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiiliin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaistoimintaa on seurattava tiiviisti (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg x 1) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/ 200 mg/245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Velpatasviiri:  AUC: ↓ 53 %  <math>C_{max}</math>: ↓ 47 %</p>	<p>Sofosbuviiri/velpatasviirin ja efavirentsin samanaikainen anto todennäköisesti pienentää plasman velpatasviiripitoisuuksia. Sofosbuviiri/velpatasviirin samanaikaista antoa efavirentsia sisältävien hoito-ohjelmien kanssa ei suositella.</p>

	<p><math>C_{\min}</math>: ↓ 57 %</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔ <math>C_{\min}</math>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔ <math>C_{\min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % <math>C_{\max}</math>: ↑ 77 % <math>C_{\min}</math>: ↑ 121 %</p>	
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/ 100 mg x 1) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/ 25 mg/ 245 mg x 1)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔ <math>C_{\min}</math>: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔ <math>C_{\min}</math>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔ <math>C_{\min}</math>: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔ <math>C_{\min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % <math>C_{\max}</math>: ↑ 44 % <math>C_{\min}</math>: ↑ 84 %</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiiliin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaistoimintaa on seurattava tiiviisti (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg x 1) <sup>3</sup> + darunaviiri (800 mg x 1) + ritonaviiri (100 mg x 1) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg x 1)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↓ 30 % <math>C_{\min}</math>: Ei tietoa</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔ <math>C_{\min}</math>: Ei tietoa</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔ <math>C_{\min}</math>: ↔</p> <p>Voksilapreviiri: AUC: ↑ 143 % <math>C_{\max}</math>: ↑ 72 %</p>	Tenofoviiridisoproksiiliin, sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiriin ja darunaviiri/ritonaviiriin samanaikaisesta annostelusta johtuvat plasman suurentuneet tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviiridisoproksiiliin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Tenofoviiridisoproksiiliin turvallisuutta käytettynä sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiriin ja farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa ei ole varmistettu.



	<p><math>C_{min}</math>: ↑ 300 %</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↓ 34 %</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↑ 45 % <math>C_{max}</math>: ↑ 60 % <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % <math>C_{max}</math>: ↑ 48 % <math>C_{min}</math>: ↑ 47 %</p>	Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaistoimintaa on seurattava tiheästi (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviiri (400 mg q.d.) + efavirensi/emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↓ 19 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↓ 23 %</p> <p>Efavirensi: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↑ 25 % <math>C_{min}</math>: ↔</p>	Annosta ei tarvitse muuttaa.

<sup>1</sup> Tiedot perustuvat samanaikaiseen antoon ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän kanssa. Kun lääkkeet annettiin porrastetusti (12 tunnin välein), saatiin samankaltaiset tulokset.

<sup>2</sup> Sofosbuviirin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

<sup>3</sup> Tutkimus toteutettiin käyttämällä ylimääräistä 100 mg voksilapreviirilisiä, jotta saavutettiin HCV-infektoituneilla potilailla odotettavat voksilapreviirialtistukset.

#### Muiden lääkevalmisteiden kanssa suoritettavat tutkimukset

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

Tenofoviiridisoproksiili tulee nauttia ruuan kanssa, koska ruoka nostaa tenofoviirin hyötyosuutta (ks. kohta 5.2).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

## Raskaus

Laajat tiedot (yli 1000 raskaudesta) tenofoviiridisoprosiilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tenofoviiridisoprosiilin käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos hoito on tarpeen.

Kirjallisuudessa on osoitettu, että altistuminen tenofoviiridisoprosiilille kolmannen raskauskolmanneksen aikana pienentää äidiltä saadun HBV-tartunnan riskiä imeväiselle, jos äidille annetaan tenofoviiridisoprosiilia 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 tenofoviiridisoprosiilia (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 tenofoviiridisoprosiilia, voivat imettää.

Pääsääntöisesti on suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet äidit imetä lapsiaan HIV:n lapseen tarttumisen välttämiseksi.

## Hedelmällisyys

Tenofoviiridisoprosiilin vaikutuksesta hedelmällisyyteen on rajallisesti kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu tenofoviiridisoprosiilin 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 tenofoviiridisoprosiilihoidon aikana.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

*HIV-1 ja hepatiitti B:* Tenofoviiridisoprosiilia saavilla potilailla on harvoin raportoitu heikentynyttä munuaisten toimintaa, munuaisten vajaatoimintaa ja 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 tenofoviiridisoprosiililla yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa. Nämä vaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia maha-suoli-alueeseen liittyviä oireita. Noin 1 % tenofoviiridisoprosiililla hoidetuista aikuispotilaista keskeytti hoidon ruuansulatuskanavaan liittyvien oireiden vuoksi.

*Hepatiitti B:* Arviolta neljänneksellä potilaista voidaan odottaa haittavaikutuksia hoidettaessa tenofoviiridisoprosiililla; näistä haittavaikutuksista suurin osa on lieviä. HBV-infektiopotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin esiintyvä tenofoviiridisoprosiilin 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 tenofoviiridisoproksiilia 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 tenofoviiridisoproksiilia päivittäin (n = 426) tai 10 mg adefoviiridipivoksiilia päivittäin (n = 215). 384 viikon jatkuvan hoidon aikana havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia tenofoviiridisoproksiilin 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 m<sup>2</sup> (käytettäessä MDRD-kaavaa [*modification of diet in renal disease*]), minkä jälkeen tenofoviiridisoproksiililla 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 m<sup>2</sup> vuodessa (käytettäessä MDRD-kaavaa).

*Potilaat, joilla on dekompensoitu maksasairaus:* Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuusprofiilia potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus, arvioitiin kaksoissokkoutetussa, aktiiviainekontrolloidussa tutkimuksessa (GS-US-174-0108), jossa aikuispotilaita hoidettiin tenofoviiridisoproksiililla (n = 45) tai emtrisitabiinilla yhdistettynä tenofoviiridisoproksiiliin (n = 45) tai entekaviirillä (n = 22) 48 viikon ajan.

Tenofoviiridisoproksiiliryhmässä 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) tenofoviiridisoproksiiliryhmästä, 4 %:lla (2/45) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoproksiilia saavasta ryhmästä ja 14 %:lla (3/22) entekaviiriryhmästä ilmeni siedettävyyden epäonnistuminen. 13 %:lla (6/45) tenofoviiridisoproksiiliryhmästä, 13 %:lla (6/45) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoproksiilia 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) tenofoviiridisoproksiiliryhmässä, 11 % (5/45) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoproksiilia saavassa ryhmässä ja 14 % (3/22) entekaviiriryhmässä. Hepatosellulaarisen karsinooman esiintyvyys oli 18 % (8/45) tenofoviiridisoproksiiliryhmässä, 7 % (3/45) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoproksiilia 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

tenofoviiridisoproksiilihoitoa (n = 141) tai emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoa (n = 139) 240 viikon ajan, ei todettu uusia tenofoviiridisoproksiiliin 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: Taulukkoyhteenveto tenofoviiridisoproksiiliin liitetystä haittavaikutuksista perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin**

Esiintyvyys	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Hyvin yleiset:	hypofosfatemia <sup>1</sup>
Melko harvinaiset:	hypokalemia <sup>1</sup>
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>	
Melko harvinaiset:	rabdomyolyysi <sup>1</sup> , lihasheikkous <sup>1</sup>
Harvinaiset:	osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) <sup>1,2</sup> , myopatia <sup>1</sup>
<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 interstitiaalinen nefriitti) <sup>2</sup> , nefrogeeninen diabetes insipidus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Hyvin yleiset:	astenia
Yleiset:	väsytys

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

<sup>2</sup> Tämä haittavaikutus on tunnistettu markkinoilletulon 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).

## 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 kreatiniinin poistuma 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 tenofoviiridisoproksiilin lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.4).

### Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia 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 tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

### *HIV-1:*

#### *Metaboliset parametrit*

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

#### *Elpyvän immuniiteetin tulehdusoireyhtymä*

Niille HIV-potilaille, joiden immuunipuutos on vaikea CART-hoitoa aloitettaessa, voi kehittyä tulehduksellinen reaktio oireita aiheuttamattomille tai residuaalisille opportunisti-infektioille. Myös autoimmuunisairauksista (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) 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 hoidonaikainen ALAT-tason nousu >10 kertaa yli normaalin ylärajan ja >2 kertaa lähtötason 2,6 %:lla tenofoviiridisoproksiililla 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 seuranta suositellaan hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

#### *Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen*

HBV-infektiopotilailla on HBV-hoidon lopettamisen jälkeen esiintynyt kliinistä ja laboratoriokokeisiin 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 tenofoviiridisoproksiililla (n = 93) tai plasebolla/aktiivisella vertailuvalmisteella (n = 91) yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden

kanssa 48 viikon ajan (ks. kohta 5.1). Tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin aikuisille tehdyissä tenofoviiridisoproksiilia koskevilla 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 tenofoviiridisoproksiilia saaneilla henkilöillä olivat matalampia kuin plaseboa saaneilla henkilöillä. HIV-1-tartunnan saaneilla lapsilla tenofoviiridisoproksiiliin 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 pediatriasta potilasta 89:stä (9,0 %), jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia (tenofoviiridisoproksiilialtistuksen mediaanikesto 331 viikkoa), lopetti tutkimuslääkkeen käytön munuaishaittatapahtumien takia. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) laboratoriolöydökset olivat kliinisesti proksimaaliseen tubulopatiaan viittaavia, ja näistä 4 tutkittavaa lopetti tenofoviiridisoproksiilihoidon. Seitsemällä potilaalla arvioitu glomerulaarisuodosnopeus (GFR) oli välillä 70-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Kolmella heistä arvioitu GFR laski kliinisesti merkittävästi, mutta parani jälleen tenofoviiridisoproksiilihoidon lopettamisen jälkeen.

#### *Krooninen hepatiitti B*

Haittavaikutusten arviointi perustuu 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 tenofoviiridisoproksiilia (n = 52) tai plaseboa (n = 54) 72 viikon ajan, sekä satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimus GS-US-174-0144), joka suoritettiin 89 potilaalla (2 -< 12-vuotiaita), joilla oli krooninen hepatiitti B ja jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia (n = 60) tai plaseboa (n = 29) 48 viikon ajan. Tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia aikuisilla tehdyissä kliinisissä tenofoviiridisoproksiilitutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten kanssa (ks. kohdat 4.8, *Haittavaikutustaulukko*, ja 5.1).

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

#### Muut erityisryhmät

##### *Iäkkäät*

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

##### *Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta*

Koska tenofoviiridisoproksiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla tenofoviiridisoproksiililla hoidettavilla aikuispotilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Tenofoviiridisoproksiilin 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 tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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

Tenofoviiridisoproksiili 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 lepäävässä 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  $\alpha$ ,  $\beta$ , ja  $\gamma$  heikko estäjä. Enintään 300  $\mu\text{mol/l}$  pitoisuuksina tenofoviiri ei ole myöskään osoittanut vaikuttavan millään tavalla mitokondrio-DNA:n synteysiin tai maitohapon tuotantoon *in vitro* -analyyseissä.

#### *HIV:iä koskevat tiedot*

*HIV antiviraalinen aktiivisuus in vitro:* Tenofoviirin konsentraatio, joka tarvitaan villin tyyppin viruksen laboratorioskannan HIV-1<sub>IIIB</sub> 50 % estoon ( $\text{EC}_{50}$ ), 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<sub>BaL</sub>:ia vastaan primääreissä monosyytti/makrofagisoluisissa. Tenofoviiri on *in vitro* aktiivinen myös HIV-2 vastaan, jota vastaan sen  $\text{EC}_{50}$  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). Tenofoviiridisoproksiilia 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 tenofoviiridisoproksiiliin 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 tenofoviiridisoproksiilille oli heikentynyt.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Tenofoviiridisoproksiilin 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 tenofoviiridisoproksiilia 24 viikon ajan. Keskimääräinen lähtötason CD4 -solumäärä oli 427 solua/ $\text{mm}^3$ , plasman keskimääräinen lähtötason HIV-1 RNA oli 3,4  $\log_{10}$  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  $\log_{10}$  plasma HIV-1 RNA -tasoissa (DAVG<sub>24</sub>) oli -0,03  $\log_{10}$  kopiota/ml plaseboa ja -0,61  $\log_{10}$  kopiota/ml 245 mg tenofoviiridisoprosiilia saaneilla (p <0,0001). Tilastollisesti merkittävä ero tenofoviiridisoprosiiliin 245 mg hyväksi todettiin aikapainotetussa keskimääräisessä muutoksessa lähtötasosta viikolla 24 (DAVG<sub>24</sub>) CD4 solumäärissä (+13 solua/mm<sup>3</sup> tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä verrattuna -11 solua/mm<sup>3</sup> plaseboryhmässä, p-arvo = 0,0008). Tenofoviiridisoprosiiliin antiviraalinen vaste säilyi 48 viikkoa (DAVG<sub>48</sub> oli -0,57  $\log_{10}$  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 tenofoviiridisoprosiilia 245 mg, kehittyi K65R-mutaatio ensimmäisen 48 viikon aikana.

Tutkimus GS-99-903:n 144 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, aktiivaineekontrolloidussa vaiheessa verrattiin lamivudiiniin ja efavirentsiin yhdistetyn tenofoviiridisoprosiilin 245 mg tehoa ja turvallisuutta stavudiiniin HIV-1-tartunnan saaneilla aikuispotilailla, joita ei ole hoidettu antiretroviraalisilla lääkeaineilla. Lähtötason CD4-solunmäärien keskiarvo oli 279 solua/mm<sup>3</sup>, plasman HIV-1 RNA -keskiarvo oli 4,91  $\log_{10}$  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-solunmäärät olivat <200 solua/ml.

ITT-analyysin mukaan (puuttuvat tiedot ja antiretroviraalisen lääkityksen vaihto tulkittiin epäonnistumisiksi) oli 48. hoitoviikolla tenofoviiridisoprosiili 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 tenofoviiridisoprosiili 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  $\log_{10}$  kopiota/ml ja +169 solua/mm<sup>3</sup> tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä ja -3,09  $\log_{10}$  kopiota/ml ja +167 solua/mm<sup>3</sup> stavudiiniryhmässä). 144. hoitoviikolla keskimääräinen muutos lähtötasosta oli sama kummassakin hoitoryhmässä (-3,07  $\log_{10}$  kopiota/ml ja +263 solua/mm<sup>3</sup> tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä ja -3,03  $\log_{10}$  kopiota/ml ja +283 solua/mm<sup>3</sup> stavudiiniryhmässä). Vakaa vaste tenofoviiridisoprosiili 245 mg:lle todettiin lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoista riippumatta.

K65R-mutaatiota esiintyi hieman enemmän tenofoviiridisoprosiiliryhmän potilailla kuin aktiivisessa kontrolliryhmässä (2,7 % vastaan 0,7 %). Efavirentsi- tai lamivudiiniresistenssiä esiintyi kaikissa tapauksissa ennen K65R:n kehittymistä tai samanaikaisesti sen kanssa. Kahdeksalla tenofoviiridisoprosiili 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 tenofoviiridisoprosiiliryhmän potilaalle kehittyi K70E-substituutio hänellä olleessa viruksessa. Genotyyppi- ja fenotyyppianalyysien perusteella ei todettu mitään merkkejä muista tenofoviirin resistenssiereiteistä.

#### *HBV:tä koskevat tiedot*

*HBV antiviraalinen aktiivisuus in vitro:* Tenofoviirin *in vitro* antiviraalista aktiivisuutta HBV:tä vastaan arvioitiin HepG2 2.2.15 -solulinjassa. Tenofoviirin EC<sub>50</sub>-arvot olivat 0,14-1,5  $\mu\text{mol/l}$ , ja CC<sub>50</sub> (50 % sytotoksinen pitoisuus) -arvot >100  $\mu\text{mol/l}$ .

*Resistenssi:* HBV:n mutaatiota, joihin liittyy tenofoviiridisoprosiiliresistenssi ei todettu (ks. Kliininen teho ja turvallisuus). Solupohjaisissa määrittelyissä HBV-kannat, jotka ilmensivät lamivudiini- ja telbivudiiniresistenssiin liittyviä rtV173L-, rL180M- ja rM204I/V-mutaatioita, osoittivat 0,7-3,4-



kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät entekaviiriresistenssiin liittyviä rL180M-, rT184G-, rS202G/I-, rM204V- ja rM250V-mutaatioita, osoittivat 0,6-6,9-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät adefoviiriresistenssiin liittyviä rA181V- ja rN236T-mutaatioita, osoittivat 2,9-10-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. rA181T-mutaatiota sisältävät virukset säilyivät herkinä tenofoviirille EC<sub>50</sub>-arvojen ollessa 1,5-kertaiset villin tyypin virukseen verrattuna.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Tenofoviiridisoproksiilin todennettu hyöty sairaudessa ilman vajaatoimintaa sekä dekompensoidussa 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 3 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 nekroinflamatorisessa 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 nekroinflamatorisessa 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)	
	245 mg tenofoviiridisoproksiili n = 250	10 mg adefoviiridipivoksiili n = 125	245 mg tenofoviiridisoproksiili n = 176	10 mg adefoviiridipivoksiili n = 90
Täydellinen hoitovaste (%) <sup>a</sup>	71*	49	67*	12
<b>Histologia</b> Histologinen vaste (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>HBV DNA:n vähentymisen mediaani lähtötasosta<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> copies/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
<b>HBV DNA (%)</b> < 400 kopiota/ml	93*	63	76*	13

(< 69 IU/ml)				
<b>ALAT (%)</b> Normalisoitunut ALAT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologia (%)</b> 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.

<sup>a</sup> Täydellisen hoitovasteen määrittäminen: HBV DNA-tasot <400 kopiota/ml ja vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista.

<sup>b</sup> Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista.

<sup>c</sup> HBV DNA:n muutoksen mediaanit lähtötasosta heijastavat ainoastaan eroa lähtötason HBV DNA:n ja määrittämisen tunnistusrajan (*limit of detection, LOD*) välillä.

<sup>d</sup> 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-määrittämisen 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 potilasta 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

Parametri <sup>a</sup>	Tutkimus 174-0102 (HBeAg negatiivinen)											
	Tenofoviiridisoproksiili 245 mg n = 250						10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin n = 125					
Viikko	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>g</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>HBV DNA (%)</b> < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>ALAT (%)</b> Normalised	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69

ALT <sup>d</sup>												
<b>Serologia (%)</b>												
HBeAg häviäminen/ serokonversio	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 häviäminen/ serokonversio	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 <sup>n</sup>	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>k</sup>	1/1 <sup>n</sup>	1/1 <sup>n</sup>

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 48 viikon avoin hoito.

<sup>c</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>d</sup> ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

<sup>e</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 96 viikon avoin hoito.

<sup>f</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>g</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 144 viikon avoin hoito.

<sup>h</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>i</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 192 viikon avoin hoito.

<sup>j</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>k</sup> 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.

<sup>l</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 240 viikon avoin hoito.

<sup>m</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>n</sup> 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).

<sup>o</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 336 viikon avoin hoito.

<sup>p</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

n/a = ei oleellinen

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

Parametri <sup>a</sup>	Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)											
	245 mg tenofoviiridisoproksiili n = 176						10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin n = 90					
Viikko	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>HBV DNA (%)</b> < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>ALT (%)</b> Normalised ALT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Serology (%)</b> HBeAg häviäminen/												

serokonversio HBsAg 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
	5/ 4	8/ 6 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>l</sup>	12/ 8 <sup>l</sup>	15/ 12 <sup>l</sup>	6/ 5	8/ 7 <sup>g</sup>	8/ 7 <sup>g</sup>	10/ 10 <sup>l</sup>	11/ 10 <sup>l</sup>	13/ 11 <sup>l</sup>

<sup>a</sup> 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 päätapahtuman vuoksi, samoin kuin ne, jotka olivat mukana viikolla 384.

<sup>b</sup> 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 48 viikon avoin hoito.

<sup>c</sup> 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>d</sup> ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

<sup>e</sup> 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 96 viikon avoin hoito.

<sup>f</sup> 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>g</sup> 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).

<sup>h</sup> 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 144 viikon avoin hoito.

<sup>i</sup> 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>j</sup> 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 192 viikon avoin hoito.

<sup>k</sup> 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>l</sup> 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).

<sup>m</sup> 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 240 viikon avoin hoito.

<sup>n</sup> 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>o</sup> 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 336 viikon avoin hoito.

<sup>p</sup> 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa 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 <sup>c</sup>	10 mg adefoviiri- dipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin n = 125 <sup>d</sup>	245 mg tenofoviiri- disoproksiili  n = 176 <sup>c</sup>	10 mg adefoviiri- dipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin n = 90 <sup>d</sup>
Histologinen vaste <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> 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).

<sup>b</sup> Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista.

<sup>c</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi enintään 192 viikon avoin hoito.

<sup>d</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa 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 log<sub>10</sub> 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 log<sub>10</sub> 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 tenofoviiridisoproksiiliin tai 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin 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 ≥ 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 tenofoviiridisoproksiililla. 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, aktiivaineekontrolloitu tutkimus, jossa verrattiin tenofoviiridisoproksiiliin (n = 45), emtrisitabiinin yhdistettynä tenofoviiridisoproksiiliin (n = 45) ja entekaviiriin (n = 22) turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus. Tenofoviiridisoproksiiliryhmässä potilaiden CPT-pisteiden keskiarvo oli 7,2, HBV DNA:n keskiarvo oli 5,8 log<sub>10</sub> 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 adefoviiridipovoksiililla ja 9:llä 45 potilaasta (20 %) oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipovoksiiliresistenssimutaatioita 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  $\leq 9$ , tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmässä 74 % (29/39) ja emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmässä 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 tenofoviiridisoproksiilihoitosta verrattuna tenofoviiridisoproksiilihoitoon (ks. alla taulukko 7).

**Taulukko 7: Turvallisuus- ja tehoparametrit dekompensoituilla potilailla viikolla 48**

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

<sup>a</sup> p-arvo verrattaessa yhdistettyjä tenofoviiriä sisältäviä ryhmiä entekaviiriryhmään = 0,622,

<sup>b</sup> 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) tenofoviiridisoproksiilia saavista potilaista, 76 % (28/37) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoproksiilia saavista potilaista ja 52 % (11/21) entekaviiriä 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 tenofoviiridisoproksiilin 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. Tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään satunnaistettiin 141 aikuista henkilöä ja emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään 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 log<sub>10</sub> kopiota/ml ja ALAT:in keskiarvo oli 79 U/l.

240 hoitoviikon jälkeen tenofoviiridisoproksiiliryhmään 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 tenofoviiridisoproksiilihoiton jälkeen 115 henkilöllä 139:stä (83 %) HBV DNA oli <400 kopiota/ml ja 59 henkilöllä 83:sta (71 %) ALAT-arvot olivat normalisoituneet. Tenofoviiridisoproksiiliryhmään 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 tenofoviiridisoproksiiliryhmään, 13 henkilöllä 68:sta (19 %) esiintyi HBeAg:n häviäminen ja 7 henkilöllä 68:sta (10 %) esiintyi anti-HBe-serokonversio viikkoon 240 mennessä. Tenofoviiridisoproksiiliryhmään satunnaistetuista kahdella henkilöllä esiintyi HBsAg:n häviäminen viikkoon 240 mennessä, mutta ei serokonversiota anti-HBs:aan. Viidellä emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliryhmään 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 tenofoviiridisoproksiililla ja sitten vaihtoivat avoimeen hoitoon tenofoviiridisoproksiililla, 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 tenofoviiridisoproksiilimonoterapian aikana kehittynyt tenofoviiridisoproksiiliresistenssiin 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 tenofoviiridisoproksiililla, 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 tenofoviiridisoproksiilimonoterapian aikana kehittynyt tenofoviiridisoproksiiliresistenssiin liittyviä mutaatioita.

Tutkimuksessa GS-US-174-0108 45 potilasta (mukaan lukien 9 potilasta, joilla oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai tenofoviiridisoproksiilia 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. Tenofoviiridisoproksiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa. Genotyypianalyysi suoritettiin tenofoviiridisoproksiilihaarassa 5 henkilölle viikon 48 jälkeen. Tenofoviiridisoproksiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu yhdelläkään näistä henkilöistä.

Tutkimuksessa GS-US-174-0121 141 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssisubstituutioita lähtötasossa, sai tenofoviiridisoproksiilia enintään 240 viikon ajan. Yhteensä tutkimuksessa oli 4 potilasta, joilla esiintyi vireeminen episodi (HBV DNA oli >400 kopiota/ml) viimeisenä tenofoviiridisoproksiilin saamisajankohtana. Sekvenssitietoja parittaisesta lähtötasosta ja hoidon aikaisista HBV-isolaateista oli kyseisillä potilailla saatavana 2:lta henkilöltä 4:stä.

Tenofoviiridisoproksiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa.

Pediatriassa tutkimuksessa (GS-US-174-0115) 52 potilasta (mukaan lukien 6 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai aluksi sokkoutetusti tenofoviiridisoproksiilia enintään 72 viikon ajan, minkä jälkeen 51/52 potilaasta siirtyi saamaan avoimesti tenofoviiridisoproksiilia (tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiili-ryhmä). 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 tenofoviiridisoproksiilia (PLB-tenofoviiridisoproksiili-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. Tenofoviiridisoproksiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa.

Pediatriassa tutkimuksessa (GS-US-174-0144) oli saatavana genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötalanteesta ja hoidon aikana 9:ltä 10:stä tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneesta potilaasta, joiden plasman HBV DNA oli > 400 kopiota/ml. Tenofoviiridisoproksiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu näissä isolaateissa viikkoon 48 mennessä.

#### Pediatriiset potilaat

*HIV-1:* Tutkimuksessa GS-US-104-0321 87:aa HIV-1-tartunnan saanutta 12-<18-vuotiasta aiemmin hoidettua potilasta hoidettiin tenofoviiridisoproksiililla (n = 45) tai plasebolla (n = 42) yhdessä optimoidun ylläpito-hoidon kanssa 48 viikon ajan. Tutkimuksen rajoitusten vuoksi tenofoviiridisoproksiilin 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 tenofoviiridisoproksiilihoitoa 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 (kaksoissokkovaikkeen loppu) olivat -0,215 ja -0,165 lannerangan BMD Z-pistemäärässä ja -0,254 ja -0,179 koko kehon BMD Z-pistemäärässä tenofoviiridisoproksiili- ja vastaavasti plaseboryhmän osalta. BMD:n lisääntymisen keskimääräinen osuus oli tenofoviiridisoproksiiliryhmässä pienempi plaseboryhmään verrattuna. Viikolla 48 kuudella tenofoviiridisoproksiiliryhmän nuorella ja yhdellä plaseboryhmän nuorella oli merkittävää lannerangan BMD:n alenemista (määriteltynä >4 %:n alenemiseksi). 28 potilaalla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilihoitoa 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-vuotiasta 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 pediatriasilla 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 henkilöllä ja ei yhdelläkään stavudiinilla tai tsidovudiinilla hoidetulla henkilöllä esiintynyt 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 pediatrista potilasta 89:stä (9,0 %), jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia, lopetti tutkimuslääkkeen käytön munuaishaittatapahtumien takia. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) laboratoriolöydökset olivat kliinisesti proksimaaliseen tubulopatiaan viittaavia, ja näistä 4 tutkittavaa lopetti tenofoviiridisoproksiilihoidon (tenofoviiridisoproksiilialistuksen mediaanikesto 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 ( $\geq 2$  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) tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilaista ja 0 %:lla (0/54) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli <400 kopiota/ml. 74 %:lla (26/35) tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilasta oli normalisoitunut ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna plaseboryhmän 31 %:iin (13/42). Vaste tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli vertailukelpoinen nukleos(t)idillä aiemmin hoitamattomilla (n = 20) ja nukleos(t)idillä aiemmin hoidetuilla (n = 32) potilailla, mukaan lukien lamivudiiniresistentit potilaat (n = 6). 95 % nukleos(t)idillä 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) plaseboryhmän 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) plaseboryhmän 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-tenofoviiridisoproksiili-ryhmä): 86,5 %:lla (45/52) tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiili-ryhmän 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-tenofoviiridisoproksiili-ryhmä): 74,1 %:lla (40/54) PLB-tenofoviiridisoproksiili-ryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiili-ryhmässä 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-tenofoviiridisoproksiili-ryhmässä (37,5 %) ja PLB-tenofoviiridisoproksiili-ryhmässä (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
--	-----------	-----------	------------

	Tenofoviiri- disoproksiili- tenofoviiri- disoproksiili	PLB- tenofoviiri- disoproksiili	Tenofoviiri- disoproksiili- tenofoviiri- disoproksiili	PLB-tenofoviiri- disoproksiili	Tenofoviiri- disoproksiili- tenofoviiri- disoproksiili	PLB-tenofoviiri- disoproksiili
Keskimääräiset lannerangan BMD Z -pisteet (SD) <sup>a</sup>	-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) <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	-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) <sup>a</sup>	n/a	n/a	-0.16 (0.355)	0.09 (0.349)	-0.16 (0.521)	-0.19 (0.504)
Lannerangan BMD pienentynyt vähintään 6 % <sup>b</sup>	n/a	n/a	1.9% (1 subject)	0%	3.8% (2 subjects)	3.7% (2 subjects)
Koko kehon BMD pienentynyt vähintään 6 % <sup>b</sup>	n/a	n/a	0%	0%	0%	1.9% (1 subject)
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	n/a	n/a	5.14%	8.08%	10.05%	11.21%
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	n/a	n/a	3.07%	5.39%	6.09%	7.22%

n/a = Ei oleellinen

<sup>a</sup> BMD Z -pisteitä ei ole korjattu pituuden ja painon suhteen

<sup>b</sup> Ensijainen 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 enimmäisannoksen ollessa 245 mg (n = 60) tai plaseboa (n = 29) kerran vuorokaudessa 48 viikon ajan. Tutkittavien oli oltava tenofoviiridisoproksiililla aiemmin hoitamattomia, ja ehtona oli, että HBV DNA oli > 10<sup>5</sup> kopiota/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> IU/ml) ja ALAT > 1,5 × normaalin yläraja (ULN) seulonnessa. Tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilaista 77 %:lla (46/60) ja plaseboryhmän potilaista 7 %:lla (2/29) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. Tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilaista 66 %:lla (38/58) ALAT-arvo oli normalisoitunut viikolla 48 verrattuna plaseboryhmän 15 %:iin (4/27). Tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilaista 25 % (14/56) ja plaseboryhmän potilaista 24 % (7/29) saavutti HBeAg-serokonversion viikolla 48.

Vaste tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli verrattavissa 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 tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli samaa luokkaa myös tutkittavilla, jotka olivat lähtötilanteessa HBeAg-negatiivisia, ja tutkittavilla, 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 jakauma lähtötilanteessa oli samaa luokkaa tenofoviiridisoproksiiliryhmässä ja plaseboryhmässä. Suurin osa tutkittavista oli joko genotyyppiä C (43,8 %) tai D (41,6 %), ja genotyyppien A ja B esiintyminen oli vähäisempää ja keskenään samaa luokkaa (kumpaakin 6,7 %). Vain yhdellä tenofoviiridisoproksiiliryhmään satunnaistetuista tutkittavista lähtötilanteen genotyyppi oli E. Yleisesti ottaen vasteet tenofoviiridisoproksiilihoitoon olivat samaa luokkaa genotyypeissä A, B, C ja E (75–100 %:lla tutkittavista saavutettiin HBV DNA < 400 kopiota/ml [69 IU/ml] viikolla 48), ja vasteprosentti oli pienempi tutkittavilla, joiden infektiio oli genotyyppiä D (55 %). Tutkimuksen GS-US-174-0144 luuntiheyttä (BMD) koskevista tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 9:

**Taulukko 9: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla ja viikolla 48**

	Lähtötaso		Viikko 48	
	Tenofoviiri-disoproksiili	PLB	Tenofoviiri-disoproksiili	PLB
Keskimääräiset lannerangan BMD Z -pisteet (SD) <sup>a</sup>	0,02 (0,977)	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Lannerangan BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) <sup>a</sup>	n/a	n/a	-0,12 (0,411)	0,14 (0,330)
Koko kehon keskimääräiset BMD Z -pisteet (SD) <sup>a</sup>	0,11 (0,743)	-0,05 (1,497)	-0,34 (0,939)	0,20 (1,299)
Koko kehon BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) <sup>a</sup>	n/a	n/a	-0,18 (0,334)	0,22 (0,446)
Lannerangan BMD pienentynyt vähintään 4 % <sup>b</sup>	n/a	n/a	18,3 % (11 tutkittavaa)	6,9 % (2 tutkittavaa)
Koko kehon BMD pienentynyt vähintään 4 %	n/a	n/a	6,7 % (4 tutkittavaa)	0 %
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, % <sup>b</sup>	n/a	n/a	3,8 %	7,6 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	n/a	n/a	4,5 %	8,9 %

n/a = Ei oleellinen

<sup>a</sup> BMD Z -pisteet ovat saatavana vain rajoitetulle määrälle tutkittavia, joille on olemassa kaltaistetut viitetiedot

<sup>b</sup> Toissijainen päätetapahtuma viikkoon 48 mennessä

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset tenofoviiridisoproksiilin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa HIV:ssä ja kroonisessa hepatiitti B:ssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

Tenofoviiri muuntuu solun sisällä tenofoviirimonofosfaatiksi ja vaikuttavaksi aineosaksi tenofoviiridifosfaatiksi.

### Imeytyminen

Kun tenofoviiridisoproksiilia annetaan suun kautta HIV-potilaille, tenofoviiridisoproksiili imeytyy nopeasti ja muuntuu tenofoviiriksi. HIV-potilaille toistuvasti aterian yhteydessä annostellun tenofoviiridisoproksiilin 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 tenofoviiridisoproksiilista oli paastonneilla potilailla noin 25 %. Tenofoviiridisoproksiilin anto runsasrasvaisen aterian kanssa lisäsi oraalista hyötyosuutta niin, että tenofoviirin AUC nousi noin 40 % ja  $C_{max}$  noin 14 %. Ensimmäisen tenofoviiridisoproksiiliannoksen jälkeen aterioinneilla potilailla mediaani  $C_{max}$  seerumissa oli 213-375 ng/ml. Tenofoviiridisoproksiilin anto kevyen aterian kanssa ei kuitenkaan vaikuttanut merkittävästi tenofoviirin farmakokinetiikkaan.

### Jakautuminen

Suonensisäisen annostelun jälkeen tenofoviirin vakaan tilan jakautumistilavuudeksi arvioitiin noin 800 ml/kg. Kun tenofoviiridisoproksiilia 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 tenofoviiridisoproksiili 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). Tenofoviiridisoproksiililla 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 metaboloimisessa. Näihin tietoihin perustuen on epätodennäköistä, että kliinisesti merkittävää yhteisvaikutuksia esiintyisi tenofoviiridisoproksiilin 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 erittyvän virtsaan monilääkeresistentin proteiinin MRP 4 (*multidrug resistant protein 4*) avulla.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

### Ikä

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

### Sukupuoli

Tenofoviirin farmakokinetiikkaa naisilla koskevan rajallisen tiedon perusteella sukupuoli 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  $\geq 35$  kg. Keskimääräinen ( $\pm$  SD)  $C_{\max}$  on  $0,38 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$  ja  $\text{AUC}_{\text{tau}}$   $3,39 \pm 1,22$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Tenofoviirialtistus nuorilla potilailla, jotka saivat päivittäin suun kautta tenofoviiridisoproksiilia 245 mg:n annoksen, oli samanlainen kuin altistus, joka saavutettiin aikuisilla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia 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 tenofoviiridisoproksiilia 245 mg:n annoksen, oli samanlainen kuin altistus, joka saavutettiin aikuisilla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia 245 mg:n annoksen kerran vuorokaudessa.

Tenofoviirialtistus 2-< 12-vuotiailla HBV-tartunnan saaneilla pediatrisilla potilailla, jotka saivat suun kautta tenofoviiridisoproksiilia 6,5 mg/kg vuorokaudessa (tabletteina tai rakeina) maksimiannoksen ollessa 245 mg, oli samaa luokkaa kuin altistukset, jotka saavutettiin HIV-1-tartunnan saaneilla 2-< 12-vuotiailla pediatrisilla potilailla, jotka saivat 6,5 mg/kg tenofoviiridisoproksiilia kerran vuorokaudessa maksimiannoksen ollessa 245 mg.

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

#### Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviirin farmakokinetiikka määritettiin sen jälkeen kun tenofoviiridisoproksiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena 40 aikuispotilaalle, joilla ei ollut HIV- eikä HBV-infektiota mutta joilla lähtötilanteen kreatiniinin poistuman (*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 %)  $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ :stä henkilöillä, joiden  $\text{CrCl}$  oli  $> 80$  ml/min, 3 064 (30 %)  $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ :aan potilailla, joilla oli lievästi heikentynyt munuaisten toiminta, 6 009 (42 %)  $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ :aan potilailla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta ja 15 985 (45 %)  $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ :aan potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta. Annossuosituksen 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  $\text{ng/ml}$ :n  $C_{\max}$ :n keskiarvon ja 42 857  $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ :n  $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ :n keskiarvon.

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

Tenofoviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joita ei hoideta hemodialyysillä ja joiden kreatiniinin poistuma on  $< 10$  ml/min, sekä potilailla, joiden loppuvaiheen munuaistautia (ESRD) hoidetaan peritoneaaldialyysihoidolla 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) tenofoviiridisofaatin 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  $\geq 5$ -kertaisia verrattuna pediatristen tai aikuisten potilaiden altistukseen; luutoksisuus ilmeni nuorilla tartunnan saaneilla apinoilla erittäin suurilla altistuksilla ihonalaisen annostuksen jälkeen ( $\geq 40$ -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 lymfoomakokeessa, 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 oraalisisissa 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 elinkykyisyysindeksiä ja painoa peri-postnataalisissa toksisuustutkimuksissa emolle myrkyllisillä annoksilla.

Vaikuttava aine tenofoviiridisoproksiili ja sen pääasialliset muuttumistuotteet jäävät pysyvästi ympäristöön.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tablettidydin*

Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosimonohydraatti

Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Krospovidoni (tyyppi B)  
Magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste*  
Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 400  
Polysorbaatti 80

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

HDPE-purkki: ensimmäisen avaamisen jälkeen käytettävä 30 päivän kuluessa.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Yksittäispackatut OPA-Al-PVC/Al läpipainopakkaukset.  
Pakkauskoot: 30x1, 60x1 ja 90x1 kalvopäällysteistä tablettia.

Valkoinen läpinäkymätön HDPE purkki, jossa valkoinen läpinäkymätön lapsiturvallinen polypropyleeni-kierrekorkki. Purkin sisällä on silikageelikuivausainekapseli ja puhdistettua raionia. Pakkauskoot: 30, 60 (2x30) ja 90 (3x30) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

33693

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.03.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.05.2021



## 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 245 mg tenofovirdisoproxil.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 220 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vita, mandelformade, bikonvexa filmdragerade tabletter med dimensionerna 16 mm x 10 mm, märkta på ena sidan med "H" och på andra sidan med "T11".

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### *HIV-1-infektion*

Tenofovir disoproxil Sandoz 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 tenofovirdisoproxil vid HIV-1-infektion på resultat från en studie med tidigare obehandlade patienter, inklusive patienter med hög virusmängd (> 100 000 kopior/ml) och studier där tenofovirdisoproxil gavs som tillägg till en stabil 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 Sandoz 245 mg filmdragerade tabletter är även avsedda för behandling av HIV-1-infekterade ungdomar, i åldern 12 till < 18 år, med NRTI-resistens eller toxiciteter som utesluter behandling med första linjens substanser.

Valet av Tenofovir disoproxil Sandoz för behandling av antiretroviralt behandlade patienter med HIV-1-infektion bör baseras på individuell virusresistensstestning och/eller patientens tidigare behandling.

#### *Hepatit B-infektion*

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

- kompenserad leversjukdom, 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 Sandoz 245 mg filmdragerade tabletter är avsedda för behandling av kronisk hepatit B hos ungdomar i åldern 12 till < 18 år med:

- kompenserad leversjukdom, tecken på immunaktiv sjukdom, dvs. aktiv virusreplikation och varaktigt förhöjd nivå av ALAT i serum, eller histologiska tecken på måttlig eller svår inflammation och/eller fibros. Beslutsfattande som gäller initierande av terapi hos den pediatrika populationen behandlas i avsnitten 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

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

### Dosering

#### *HIV-1 och kronisk hepatit B*

*Vuxna och ungdomar i åldern 12 till < 18 år som väger  $\geq 35$  kg:*

Rekommenderad dos av Tenofovir disoproxil Sandoz 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) måste grundas på noggrann hänsyn till patientens individuella behov och på gällande pediatrika behandlingsrekommendationer, och värdet av histologiska data vid baseline måste också beaktas. Fördelarna med långvarig virologisk suppression orsakad av kontinuerlig behandling bör vägas mot riskerna vid långvarig behandling, såsom uppkomsten av resistent hepatit B-virus och osäkerheter relaterade till långtidseffekterna av skelett- och njurtoxicitet (se avsnitt 4.4).

Serum-ALAT bör vara permanent förhöjt i minst 6 månader före behandling av pediatrika patienter med kompenserad leversjukdom på grund av HBeAg-positiv kronisk hepatit B-infektion och i minst 12 månader före behandling av patienter hos vilka sjukdomen är HBeAg- negativ.

#### Behandlingstid hos vuxna och ungdomar med kronisk hepatit B

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

- Hos HBeAg-positiva patienter utan cirros ska behandling ges i minst 12 månader efter bekräftad HBe-serokonversion (HBeAg-förlust och HBV-DNA-förlust i samband med anti-HBe-detektion, vilket påvisats i två på varandra följande serumprov med ett mellanrum på minst 3–6 månader) eller tills HBs-serokonversion eller till dess att effekten går förlorad (se avsnitt 4.4). Serum-ALAT och HBV-DNA-nivåer ska kontrolleras regelbundet efter utsättande av behandling för att upptäcka eventuellt sent virologiskt återfall.
- Hos HBeAg-negativa patienter utan cirros ska behandling ges minst tills HBs-serokonversion eller till dess att effektförlust påvisas. Utsättande av behandling kan även övervägas när stabil virologisk suppression har uppnåtts (varaktighet minst 3 år), förutsatt att ALAT-nivåerna och HBV-DNA-nivåerna i serum kontrolleras regelbundet efter avslutad behandling för att upptäcka eventuellt sent virologiskt återfall. Vid långvarig behandling i mer än 2 år rekommenderas regelbundna bedömningar för att bekräfta att den valda behandlingen fortfarande är lämplig för patienten.

Utsättande av behandling rekommenderas inte om en vuxen patient har dekomenserad leversjukdom eller cirros.

#### *Pediatrik population*

Tenofovirdisoproxil kan även finnas tillgängligt som andra läkemedelsformer för användning till pediatrika patienter i åldern 2 till < 12 år för behandling av HIV-1-infektion och kronisk hepatit B-infektion och som tablett med reducerad styrka för användning till pediatrika patienter i åldern 6 till < 12 år för behandling av HIV-1-infektion eller kronisk hepatit B-infektion (se avsnitt 5.1). Se respektive produktresumé för lämpliga läkemedelsformer.

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

### *Missad dos*

Om en patient missar en dos av Tenofovir disoproxil Sandoz inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, ska patienten ta Tenofovir disoproxil Sandoz tillsammans med föda så snart som möjligt och fortsätta enligt det normala doseringsschemat. Om en patient missar en dos av Tenofovir disoproxil Sandoz med mer än 12 timmar och det snart är dags att ta nästa dos ska 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 Sandoz ska en ny tablett tas. Om patienten kräks efter mer än 1 timme efter att ha tagit Tenofovir disoproxil Sandoz 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 ska därför tenofovirdisoproxil endast användas om den potentiella fördelen med behandlingen anses väga tyngre än den potentiella risken. Administrering av andra läkemedelsformer av tenofovirdisoproxil rekommenderas för att uppnå en reducerad daglig dos för vuxna patienter med kreatininclearance < 50 ml/min, inklusive hemodialyspatienter. Se respektive produktresumé för lämpliga läkemedelsformer.

#### *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)*

Till patienter som inte kan ta andra tillgängliga läkemedelsformer av tenofovirdisoproxil som t.ex. granulat, 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 njursvikt i terminalfas, men har inte bekräftats i kliniska studier. Det kliniska behandlingssvaret och njurfunktionen ska därför övervakas noggrant hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

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

Till patienter som inte kan ta andra tillgängliga läkemedelsformer av tenofovirdisoproxil, som t.ex. granulat, 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 tenofovirdisoproxil 245 mg filmdragerade tabletter inte är optimalt och kan leda till ökad toxicitet och möjligen inadekvat svar. Det kliniska behandlingssvaret och njurfunktionen ska 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.

#### Pediatrik population

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

Om behandlingen med Tenofovir disoproxil Sandoz sätts ut hos patienter med kronisk hepatit B med eller utan samtidig hivinfektion ska dessa patienter övervakas noggrant avseende exacerbation av hepatit (se avsnitt 4.4).

#### Administreringsätt

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

Tenofovirdisoproxil kan finnas tillgängligt i läkemedelsformen granulat för patienter som har svårigheter att svälja filmdragerade tabletter. Se respektive produktresumé för lämpliga läkemedelsformer.

Under speciella förhållanden kan dock Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg filmdragerade tabletter upplösas i minst 100 ml vatten, apelsinjuice eller druvjuice.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

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

#### *HIV-1*

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

#### *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 Sandoz ska inte administreras samtidigt med andra läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.
- Tenofovir disoproxil Sandoz ska 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 hivpatienter, 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 njursymtom*

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

### *Samtidig administrering och risk för njurtoxicitet*

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

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

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

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

### *Nedsatt njurfunktion*

Den renala säkerheten för tenofovirdisoproxil har endast studerats i mycket begränsad utsträckning hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 80$  ml/min).

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

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

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

#### *Effekter på skelettet*

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

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

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

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 njursymtom*

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

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

#### *Samtidig administrering och risk för njurtoxicitet*

Samma rekommendationer som för vuxna gäller (se ovan).

### *Nedsatt njurfunktion*

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

### *Effekter på skelettet*

Tenofovir disoproxil Sandoz kan orsaka en minskning av BMD. Det är ovisst vilka effekter tenofovirdisoproxil-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 tenofovirdisoproxil hos HBV-infekterade patienter med dekompenenserad leversjukdom som har Child-Pugh-Turcotte-poäng (CPT) > 9. Dessa patienter kan löpa större risk att drabbas av allvarliga biverkningar i levern eller njurarna. Därför ska 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 ska 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 ska 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 dekompenenserad leversjukdom.

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

*Samtidig infektion med HIV-1 och hepatit B:* På grund av risken för utveckling av HIV-resistens, ska 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 ska 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, förhöjt lipasvärde). 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 beaktas 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 symtom. 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 pneumoni orsakad av *Pneumocystis jirovecii*. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

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

#### Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroidanvändning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hivsjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk och -smärta, 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.

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

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

##### Samtidig användning rekommenderas inte

Tenofovir disoproxil Sandoz ska inte administreras samtidigt med andra läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.

Tenofovir disoproxil Sandoz ska 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 är 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)	Inverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Rekommendation avseende samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproxil
<b>INFEKTIONSLÄKEMEDEL</b>		
<b>Antiretrovirala läkemedel</b>		
<b>Proteashämmare</b>		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar

	Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	i njurfunktionen. Njurfunktionen ska 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 <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska 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 <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4)
<b>NRTI</b>		
Didanosin	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 med en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av CD4-cellalet, möjligen beroende på en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin givet samtidigt med tenofovirdisoproxilbehandling har associerats med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapivikt för flera testade kombinationer av HIV-1-infektionsbehandling.
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Tenofovirdisoproxil ska inte administreras samtidigt med adefovirdipivoxil (se avsnitt 4.4).
Entekavir	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och entekavir ledde inte till några signifikanta farmakokinetiska interaktioner.
<b>Virushämmande medel mot hepatit C-virus</b>		

<p>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.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C<sub>max</sub>: ↑ 68 % C<sub>min</sub>: ↑ 118 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>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.</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.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C<sub>max</sub>: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>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 tenofoviridisoproxil 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>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C<sub>max</sub>: ↑ 64 % C<sub>min</sub>: ↑ 59 %</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<sub>max</sub>: ↓ 34 % C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C<sub>max</sub>: ↑ 79 % C<sub>min</sub>: ↑ 163 %</p>	<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 (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 %</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan 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 x 1) + dolutegravir (50 mg x 1) +</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas.</p>

<p>emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg x 1)</p>	<p><math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65 % <math>C_{max}</math>: ↑ 61 % <math>C_{min}</math>: ↑ 115 %</p>	<p>Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg x 1) + atazanavir/ritonavir (300 mg x 1/100 mg x 1) + emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % <math>C_{max}</math>: ↑ 55 % <math>C_{min}</math>: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↑ 55 % <math>C_{min}</math>: ↑ 39 %</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och atazanavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>

<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg x 1) + darunavir/ritonavir (800 mg x 1/100 mg x 1) + emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % C<sub>max</sub>: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24 % C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 52 %</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg x 1) + lopinavir/ritonavir (800 mg/ 200 mg x 1) + emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C<sub>max</sub>: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och lopinavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>

	<p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42 % C<sub>min</sub>: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/ 100 mg x 1) + raltegravir (400 mg x 2) + emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/ 245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↑ 46 % C<sub>min</sub>: ↑ 70 %</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg x 1) + efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (600 mg/ 200 mg/245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C<sub>max</sub>: ↓ 47 % C<sub>min</sub>: ↓ 57 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C<sub>max</sub>: ↑ 77 % C<sub>min</sub>: ↑ 121 %</p>	<p>Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir och efavirenz förväntas minska plasmakoncentrationerna av velpatasvir. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir med efavirenz innehållande regimer rekommenderas inte.</p>

<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/ 100 mg x 1) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxil (200 mg/ 25 mg/ 245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C<sub>max</sub>: ↑ 44 % C<sub>min</sub>: ↑ 84 %</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirdisoproxilassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg x 1)<sup>3</sup> + darunavir (800 mg x 1) + ritonavir (100 mg x 1) + emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: Inga data</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: Inga data</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % C<sub>max</sub>: ↑ 72 % C<sub>min</sub>: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C<sub>max</sub>: ↑ 60 % C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</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. 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>



	Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C <sub>max</sub> : ↑ 48 % C <sub>min</sub> : ↑ 47 %	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 %  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % C <sub>min</sub> : ↔	Ingen dosjustering krävs.

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

<sup>2</sup> Den dominerande cirkulerande metaboliten av sofosbuvir.

<sup>3</sup> Studie utförd med ytterligare voxilaprevir 100 mg för att uppnå voxilaprevirexponeringar som förväntas hos HCV-infekterade personer.

#### Studier utförda med andra läkemedel

Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (boostat med 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 1000 graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet av tenofoviridisoproxil. Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Användning av tenofoviridisoproxil kan övervägas under graviditet om det är nödvändigt.

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

I tre kontrollerade kliniska studier administrerades tenofoviridisoproxil (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 barn 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.

Generellt sett, bör HIV-infekterade kvinnor enligt rekommendation inte amma sina barn för att undvika överföring av HIV till barnet.

### 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 om läkemedlets effekt 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 säkerhetsprofilen

*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 (5,4 %) den vanligaste biverkningen av tenofovirdisoproxil.

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

tenofoviridisoproxil 245 mg dagligen (n = 426) eller adefovirdipivoxil 10 mg dagligen (n = 215) i 48 veckor. De biverkningar som observerades vid fortsatt behandling i 384 veckor överensstämde med säkerhetsprofilen för tenofoviridisoproxil. Efter initial minskning med ungefär -4,9 ml/min (vid användning av Cockcroft-Gault-ekvationen) eller -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (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 m<sup>2</sup> 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 entekavir (n = 22) i 48 veckor.

I den grupp 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 under vecka 48; det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan den kombinerade tenofovirgruppen och entekavirgruppen. 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 entekavir 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 entekavir 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 entekavir. Frekvensen av 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 entekavir.

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 lamivudinresistenta patienter fick behandling med tenofoviridisoproxil (n = 141) eller emtricitabin/tenofoviridisoproxil (n = 139) i 240 veckor.

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

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

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

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

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

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

### Beskrivning av 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 gick tillbaka eller förbättrades vanligtvis efter utsättande av tenofovirdisoproxil. Hos vissa patienter gick emellertid inte sänkningar av kreatininclearance tillbaka helt trots utsättande av tenofovirdisoproxil. Patienter som löper risk för nedsatt njurfunktion (t.ex. patienter med renala riskfaktorer vid baseline, framskriden hivsjukdom, eller patienter som samtidigt får nefrotoxiska läkemedel) löper ökad risk för ofullständig återhämtning av njurfunktionen trots utsättande av tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.4).

#### Laktacidosis

Fall av laktacidosis har rapporterats med tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil, 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 sjukdomar (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 att behandling satts in (se avsnitt 4.4).

### *Osteonekros*

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

### *Hepatit B:*

#### *Exacerbationer av hepatit under behandling*

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

#### *Exacerbationer av hepatit efter utsättande av behandling*

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

### Pediatrisk population

#### *HIV-1*

Bedömningen av biverkningar baseras på två randomiserade studier (studie GS-US-104-0321 och GS-US-104-0352) på 184 HIV-1-infekterade pediatrika patienter (i åldern 2 till  $< 18$  år) som behandlades med tenofoviridisoproxil ( $n = 93$ ) eller placebo/aktivt jämförelseläkemedel ( $n = 91$ ) i kombination med andra antiretrovirala medel i 48 veckor (se avsnitt 5.1). De biverkningar som observerades hos pediatrika patienter som fått behandling med tenofoviridisoproxil överensstämde med dem som observerades i kliniska studier med 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 åtta av 89 pediatrika patienter (9 %) som exponerats för tenofoviridisoproxil (medianexponering för tenofoviridisoproxil 331 veckor) på grund av njurbiverkningar. Fem patienter (5,6 %) hade laboratoriefynd som överensstämde kliniskt 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 m<sup>2</sup>. 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 samt en randomiserad studie (studie GS-US-174-0144) på 89 patienter (2 till  $< 12$  år) med kronisk hepatit B 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 med 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 specialpopulationer

##### *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 tenofovirdisoproxil (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](http://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; nukleosid- och nukleotidanaloger, ATC-kod: J05AF07

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Prodrugen 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  $\alpha$ ,  $\beta$  och  $\gamma$ . 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 ( $\text{EC}_{50}$ ) av laboreriestammen HIV-1<sub>IIIB</sub> 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<sub>BaL</sub> i primära monocyt-/makrofagceller. Tenofovir visar aktivitet *in vitro* även mot HIV-2 med en  $\text{EC}_{50}$  på 4,9  $\mu\text{mol/l}$  i MT-4-celler.

*Resistens:* Stammar av HIV-1 med reducerad känslighet för tenofovir och en K65R-mutation i omvända transkriptasen har selekterats *in vitro* och hos vissa patienter (se Klinisk effekt och säkerhet). 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/ $\text{mm}^3$ , genomsnittlig baseline plasma HIV-1-RNA-nivå var 3,4  $\log_{10}$  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  $\log_{10}$  plasma HIV-1-RNA-nivåer ( $\text{DAVG}_{24}$ ) -0,03  $\log_{10}$  kopior/ml och -0,61  $\log_{10}$  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 ( $\text{DAVG}_{24}$ ) för CD4-celltal (+13 celler/ $\text{mm}^3$  för tenofovirdisoproxil 245 mg mot -11 celler/ $\text{mm}^3$  för placebo,  $p$ -värde = 0,0008). Den antivirala responsen på tenofovirdisoproxil varade 48 veckor ( $\text{DAVG}_{48}$  var -0,57  $\log_{10}$  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 veckor långa 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/ $\text{mm}^3$ , genomsnittlig baseline plasma HIV-1-RNA-nivå var 4,91  $\log_{10}$  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 log<sub>10</sub> och -3,09 log<sub>10</sub> kopior/ml; +169 och +167 celler/mm<sup>3</sup> i gruppen tenofoviridisoproxil 245 mg respektive stavudingruppen). Vid 144 veckors behandling var den genomsnittliga ändringen från baseline likartad i båda behandlingsgrupperna (-3,07 log<sub>10</sub> och -3,03 log<sub>10</sub> kopior/ml; +263 och +283 celler/mm<sup>3</sup> 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 lamivudinresistens 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, Sju 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. EC<sub>50</sub>-värdena för tenofovir låg i intervallet från 0,14 till 1,5 µmol/l, med CC<sub>50</sub>-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 entekavir, 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 EC<sub>50</sub>-värden som var 1,5-faldiga den hos vildtypviruset.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Den påvisade fördelen med tenofoviridisoproxil vid kompenserad och dekompenenserad sjukdom bygger på virologiska, biokemiska och serologiska svar hos vuxna med HBeAg-positiv eller 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 fullständig 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)	
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 125	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 90
Fullständigt svar (%) <sup>a</sup>	71*	49	67*	12
<b>Histologi</b> Histologiskt svar (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Mediansänkning av HBV-DNA från baseline<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopior/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV-DNA (%)</b> < 400 kopior/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALAT (%)</b> Normaliserat ALAT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologi (%)</b> 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.

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

<sup>b</sup> Förbättring med minst 2 poäng på Knodells nekroinflammationsskala utan försämring på Knodells fibrosskala.

<sup>c</sup> Medianförändring av HBV-DNA från baseline speglar endast skillnaden mellan HBV-DNA vid baseline och analysens detektionsgräns (*limit of detection*, LOD).

<sup>d</sup> 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 tidigare behandlats med lamivudin. Sjuttiotre procent av dem som tidigare behandlats med

nukleosider och 69 % av de tidigare obehandlade patienterna uppnådde fullständigt behandlings svar; 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 tenofoviridisoproxil 245 mg eller adefovirdipivoxil 10 mg) utan behandlingsavbrott över till öppen behandling med tenofoviridisoproxil. 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 tenofoviridisoproxil (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**

Parameter <sup>a</sup>	Studie 174-0102 (HBeAg-negativa)											
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoxil 10 mg med övergång till tenofoviridisoproxil 245 mg n = 125					
Vecka	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>g</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
HBV DNA (%) < 400 kopior/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normaliserat ALAT <sup>d</sup>	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 <sup>n</sup>	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>k</sup>	1/1 <sup>n</sup>	1/1 <sup>n</sup>

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 48 veckors öppen behandling.

<sup>c</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 48 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

<sup>d</sup> Populationen som användes för analys av ALAT-normalisering inbegrep endast patienter med ALAT över ULN vid baseline.

<sup>e</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 96 veckors öppen behandling.

<sup>f</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 96 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

<sup>g</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 144 veckors öppen behandling.

<sup>h</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 144 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

<sup>i</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 192 veckors öppen behandling.

<sup>j</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 192 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

<sup>k</sup> En patient i denna grupp blev HBsAg-negativ för första gången under besöket vecka 240 och fortsatte i studien vid sista tidpunkten för datainsamling. Patientens HBsAg-förlust bekräftades dock slutligen vid det följande besöket.

<sup>l</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 240 veckors öppen behandling.

<sup>m</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 240 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

<sup>n</sup> 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).

<sup>o</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 336 veckors öppen behandling.

<sup>p</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 336 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

n/a = ej relevant

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

Parameter <sup>a</sup>	Studie 174-0103 (HBeAg-positiva)											
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoxil 10 mg med övergång till tenofoviridisoproxil 245 mg n = 90					
Vecka	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>HBV-DNA (%)</b> < 400 kopior/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>ALAT (%)</b> Normaliserat ALAT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Serologi (%)</b> 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 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>l</sup>	12/ 8 <sup>l</sup>	15/ 12 <sup>l</sup>	6/ 5	8/ 7 <sup>g</sup>	8/ 7 <sup>g</sup>	10/ 10 <sup>l</sup>	11/ 10 <sup>l</sup>	13/ 11 <sup>l</sup>

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 48 veckors öppen behandling.

<sup>c</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 48 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

<sup>d</sup> Populationen som användes för analys av ALAT-normalisering inbegrep endast patienter med ALAT över ULN vid baseline.

<sup>e</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 96 veckors öppen behandling.

<sup>f</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 96 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

<sup>g</sup> 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).

<sup>h</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 144 veckors öppen behandling.

<sup>i</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 144 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

<sup>j</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 192 veckors öppen behandling.

<sup>k</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 192 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

<sup>l</sup> 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).

<sup>m</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 240 veckors öppen behandling.

<sup>n</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av 240 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

<sup>o</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av 336 veckors öppen behandling.

<sup>p</sup> 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 ingen 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 <sup>c</sup>	Adefovirdipivoxil 10 mg med övergång till tenofoviridisoproxil 245 mg n = 125 <sup>d</sup>	Tenofoviridisoproxil 245 mg  n = 176 <sup>c</sup>	Adefovirdipivoxil 10 mg med övergång till tenofoviridisoproxil 245 mg n = 90 <sup>d</sup>
Histologiskt svar <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> 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).

<sup>b</sup> Förbättring med minst 2 poäng på Knodells nekroinflammationsskala utan försämring på Knodells fibrosskala.

<sup>c</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följdes av upp till 192 veckors öppen behandling.

<sup>d</sup> 48 veckors dubbelblind behandling med adefovirdipivoxil följdes av upp till 192 veckors öppen behandling med tenofoviridisoproxil.

#### *Erfarenhet hos patienter med samtidig hivinfektion som tidigare behandlats med lamivudin*

I en randomiserad, 48-veckors, dubbelblind, kontrollerad studie med 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 tenofovirgruppen 9,45 log<sub>10</sub> 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 log<sub>10</sub> 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 prövarna 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 entekavir ( $n = 22$ ) hos patienter med dekompenenserad leversjukdom. I den grupp som behandlades med tenofoviridisoproxil hade patienterna en genomsnittlig CPT-poäng på 7,2, genomsnittligt HBV-DNA på 5,8  $\log_{10}$  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 effektmåtten 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  $\leq 9$  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 ska gå att dra några definitiva slutsatser om jämförelsen av emtricitabin plus tenofoviridisoproxil mot tenofoviridisoproxil (se tabell 7 nedan).

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

Parameter	Studie 174-0108		
	Tenofoviridisoproxil 245 mg ( $n = 45$ )	Emtricitabin 200 mg/tenofoviridisoproxil 1 245 mg ( $n = 45$ )	Entekavir (0,5 mg eller 1 mg) ( $n = 22$ )
<b>Tolerabilitetssvikt (permanent avbrott av studieläkemedlet på grund av en biverkning som uppträder under behandling)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
<b>Bekräftad höjning av serumkreatinin <math>\geq 0.5</math> mg/dl från baseline eller bekräftad serumfosfat <math>&lt; 2</math> mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
<b>HBV-DNA n (%) <math>&lt; 400</math> kopior/ml n (%)</b>	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)

<b>ALAT n (%)</b>	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
Normalt ALAT			
<b>≥ 2 poäng minskning av CPT från baseline n (%)</b>	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
<b>Genomsnittlig förändring från baseline av CPT-poäng</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Genomsnittlig förändring från baseline av MELD-poäng</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> p-värde för jämförelse av kombinerade tenofovirgrupper mot entekavirgruppen = 0,622,

<sup>b</sup> p-värde för jämförelse av kombinerade tenofovirgrupper mot entekavirgruppen = 1,000.

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

Vid användning 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 entekavir 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 ≥ 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 behandlingsgrupp med tenofoviridisoproxil respektive emtricitabin plus tenofoviridisoproxil. Demografin vid baseline var likartad mellan de två behandlingsgrupperna: Vid baseline var 52,5 % av patienterna HBeAg-negativa, 47,5 % var HBeAg-positiva. Den genomsnittliga HBV-DNA-nivån var 6,5 log<sub>10</sub> 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 randomiserade till emtricitabin plus tenofoviridisoproxil upplevde HBsAg-förlust och 2 av dessa 5 patienter upplevde serokonversion mot anti-HBs.

#### *Klinisk resistens*

Totalt 426 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 tenofoviridisoproxilmonoterapi.

Totalt 215 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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil hos patienter som behandlats med tenofovirdisoproxilmonoterapi.

I studie GS-US-174-0108 fick 45 patienter (inklusive 9 patienter med resistensmutationer mot lamivudin och/eller adefovirdipivoxil vid baseline) tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil identifierades i dessa isolat. Genotypisk analys gjordes för 5 patienter i den behandlingsarm som fick tenofovirdisoproxil efter vecka 48. Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofovirdisoproxil identifierades hos dessa patienter.

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

Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil i upp till 72 veckor och 51/52 patienter bytte sedan till öppen behandling med tenofovirdisoproxil (tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxilgruppen). 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 tenofovirdisoproxil (PLB-tenofovirdisoproxilgruppen). 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 tenofovirdisoproxil identifierades i dessa isolat.

I en pediatrik studie (GS-US-174-0144) fanns genotypdata på parade HBV-isolat tillgängliga vid baseline och under behandlingen från 9 av 10 patienter som behandlades med tenofovirdisoproxil med HBV-DNA i plasma > 400 kopior/ml. Inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofovirdisoproxil observerades i dessa isolat före vecka 48.

#### 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 tenofovirdisoproxil (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 tenofovirdisoproxil jämfört med placebo baserat på nivåerna av HIV-1-RNA i plasma 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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil respektive den grupp som fick placebo. Den genomsnittliga frekvensen av BMD-ökning var mindre i den grupp som fick tenofovirdisoproxil än i den grupp som fick placebo. Vecka 48 hade BMD för ländryggraden minskat signifikant (definierat som > 4 % minskning) hos sex ungdomar i den grupp som fick tenofovirdisoproxil och en ungdom i

placebogruppen. Hos 28 patienter som fick 96 veckors behandling med tenofovirdisoproxil 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 år med stabil virologisk suppression på behandlingsregimer innehållande stavudin eller zidovudin till att antingen ersätta stavudin eller zidovudin med tenofovirdisoproxil (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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil. När saknade data exkluderades hade 91 % av patienterna i gruppen som behandlades med tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil, eller stavudin eller zidovudin var genomsnittlig BMD Z-poäng för ländryggraden -1,034 respektive -0,498 och genomsnittlig BMD Z-poäng för helkropp -0,471 respektive -0,386 vid baseline. Genomsnittlig förändring vecka 48 (slutet av randomiseringsfasen) var 0,032 och 0,087 för BMD Z-poäng för ländryggraden och -0,184 och -0,027 för BMD Z-poäng för helkropp för gruppen som fick tenofovirdisoproxil respektive stavudin eller zidovudin. Genomsnittlig frekvens för benmasseökning i ländryggraden vecka 48 var liknande för gruppen som behandlades med tenofovirdisoproxil och gruppen som behandlades med stavudin eller zidovudin. Total benmasseökning var mindre i gruppen som behandlades med tenofovirdisoproxil jämfört med gruppen som behandlades med stavudin eller zidovudin. En patient som behandlades med tenofovirdisoproxil och inga patienter som behandlades med stavudin eller zidovudin upplevde signifikant (> 4 %) BMD-förlust i ländryggraden vecka 48. BMD Z-poäng minskade med -0,012 för ländryggraden och med -0,338 för helkropp hos de 64 patienter som behandlades med tenofovirdisoproxil i 96 veckor. BMD Z-poäng justerades inte för längd och vikt.

I studie GS-US-104-0352 avbröt åtta av 89 pediatrika patienter (9 %) som exponerats för tenofovirdisoproxil på grund av njurbiverkningar. Fem patienter (5,6 %) hade laboratoriefynd som överensstämde kliniskt med proximal renal tubulopati, varav fyra avbröt behandlingen med tenofovirdisoproxil (medianexponering för tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 veckor. Patienterna fick inte ha behandlats med tenofovirdisoproxil tidigare men kunde ha fått interferonbaserade behandlingsregimer (> 6 månader före screening) eller någon annan icke-tenofovirdisoproxil-innehållande oral nukleosid-/nukleotidbehandling mot HBV (> 16 veckor före screening). Vecka 72 hade totalt 88 % (46/52) av patienterna i behandlingsgruppen som fick tenofovirdisoproxil och 0 % (0/54) av patienterna i placebogruppen HBV-DNA < 400 kopior/ml. Sjuttiofyra procent (26/35) av patienterna i tenofovirdisoproxilgruppen hade normaliserat ALAT vecka 72 jämfört med 31 % (13/42) i placebogruppen. Behandlingssvaret på tenofovirdisoproxil var jämförbart hos dem som inte tidigare behandlats med nukleos(t)ider (n = 20) och hos dem som tidigare hade behandlats med nukleos(t)ider (n = 32), inklusive lamivudinresistenta patienter (n = 6). Nittiofem procent av de tidigare nukleos(t)id-obehandlade patienterna, 84 % av de tidigare nukleos(t)id-behandlade patienterna och 83 % av de lamivudinresistenta patienterna uppnådde HBV-DNA < 400 kopior/ml vecka 72. Trettioen av de 32 tidigare nukleos(t)id-behandlade patienterna hade tidigare behandlats med lamivudin. Vecka 72 hade 96 % (27/28) av de immunaktiva patienterna (HBV-DNA  $\geq 10^5$  kopior/ml, serum-ALAT > 1,5 x ULN) i tenofovirdisoproxilgruppen och 0 % (0/32) av patienterna i placebogruppen HBV-DNA < 400 kopior/ml. Sjuttiofem procent (21/28) av de immunaktiva patienterna i tenofovirdisoproxilgruppen hade normalt ALAT vecka 72 jämfört med 34 % (11/32) i placebogruppen.



Efter 72 veckor av blindad randomiserad behandling kunde alla försökspersoner växla till öppen behandling med tenofoviridisoproxil fram till vecka 192. Efter vecka 72 upprätthölls den virologiska suppressionen hos de försökspersoner som fick dubbelblind behandling med tenofoviridisoproxil följt av öppen behandling med tenofoviridisoproxil (tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxilgruppen). Vid vecka 192 hade 86,5 % (45/52) av försökspersonerna i tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxilgruppen HBV-DNA < 400 kopior/ml. Bland de försökspersoner som fått placebo under den dubbelblinda fasen steg andelen patienter med HBV-DNA < 400 kopior/ml kraftigt efter att öppen behandling med tenofoviridisoproxil påbörjats (PLB-tenofoviridisoproxilgruppen). Vid vecka 192 hade 74,1 % (40/54) av försökspersonerna i PLB-tenofoviridisoproxilgruppen HBV-DNA < 400 kopior/ml. Andelen försökspersoner med ALAT-normalisering vid vecka 192 i tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxilgruppen var 75,8 % (25/33) bland dem som var HBeAg-positiva vid baseline och 100,0 % (2/2) bland dem som var HBeAg-negativa vid baseline. Liknande procentandelar av patienterna i tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil- och PLB-tenofoviridisoproxilgrupperna (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	
	Tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil	PLB-tenofoviridisoproxil	Tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil	PLB-tenofoviridisoproxil	Tenofoviridisoproxil-tenofoviridisoproxil	PLB-tenofoviridisoproxil
Genomsnittlig (SD) BMD Z-poäng för ländryggen <sup>a</sup>	-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 <sup>a</sup>	n/a	n/a	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Genomsnittlig (SD) BMD Z-poäng för helkropp <sup>a</sup>	-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 <sup>a</sup>	n/a	n/a	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Minst 6 % minskning av BMD för ländryggen <sup>b</sup>	n/a	n/a	1,9 % (1 försöksperson)	0 %	3,8 % (2 försökspersoner)	3,7 % (2 försökspersoner)
Minst 6 % minskning av BMD för helkropp <sup>b</sup>	n/a	n/a	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 försöksperson)
Genomsnittlig ökning i % av BMD för ländryggen	n/a	n/a	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Genomsnittlig ökning i % av	n/a	n/a	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

BMD för helkropp						
---------------------	--	--	--	--	--	--

n/a = Ej relevant

<sup>a</sup> BMD Z-poäng har inte justerats för längd och vikt.

<sup>b</sup> Primärt effektmått för säkerhet fram till vecka 72.

I studien GS- US-174-0144 deltog 89 HBeAg-negativa och HBeAg-positiva patienter i åldern 2 till < 12 år med kronisk hepatit B-infektion som fick 6,5 mg/kg tenofoviridisoproxil med en maximal dos på 245 mg (n = 60) eller placebo (n = 29) en gång dagligen i 48 veckors tid.

Försökspersonerna måste vara tidigare obehandlade med tenofoviridisoproxil och förutsättningen var att HBV-DNA var > 10<sup>5</sup> kopior/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> IE/ml) och ALAT > 1,5 × ULN vid screening. Av tenofoviridisoproxilgruppens patienter hade 77 % (46/60) och av placebo gruppens patienter hade 7 % (2/29) HBV-DNA < 400 kopior/ml (69 IE/ml) vid vecka 48. Sextiosex procent (38/58) av patienterna i tenofoviridisoproxilgruppen hade normaliserat ALAT vecka 48 jämfört med 15 % (4/27) i placebogruppen. Av tenofoviridisoproxilgruppens patienter uppnådde 25 % (14/56) och av placebo gruppens patienter uppnådde 24 % (7/29) HBeAg-serokonversion vid vecka 48.

Svaret på tenofoviridisoproxilbehandlingen var jämförbart mellan tidigare obehandlade och tidigare behandlade patienter så att 76 % (38/50) av tidigare obehandlade försökspersoner och 80 % (8/10) av tidigare behandlade uppvisade HBV-DNA < 400 kopior/ml (69 IE/ml) vid vecka 48. Svaret på tenofoviridisoproxilbehandlingen var på samma nivå även hos försökspersoner som vid baseline var HBeAg-negativa och hos försökspersoner som vid baseline var HBeAg-positiva. Av de HBeAg-positiva hade 77 % (43/56) och av de HBeAg-negativa hade 75,0 % (3/4) HBV-DNA < 400 kopior/ml (69 IE/ml) vid vecka 48. Fördelningen av HBV-genotyper var vid baseline på samma nivå hos tenofoviridisoproxilgruppen som hos placebogruppen. Majoriteten av försökspersonerna var antingen genotyp C (43,8 %) eller D (41,6 %), med lägre förekomst av genotyperna A och B, där båda genotyperna var i samma klass (6,7 % av vardera). Endast en av de patienter som randomiserades till tenofoviridisoproxilgruppen hade genotyp E vid baseline. I allmänhet var svaren på behandling med tenofoviridisoproxil i samma kategori i genotyperna A, B, C och E (75 % till 100 % av försökspersonerna uppnådde HBV-DNA < 400 kopior/ml [69 IE/ml] under vecka 48), och svaret i procent var lägre för patienter med genotyp D- infektion (55 %).

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

**Tabell 9: Utvärdering av bentäthet vid baseline och vecka 48**

	Baseline		Vecka 48	
	Tenofoviridisoproxil	PLB	Tenofoviridisoproxil	PLB
Genomsnittlig (SD) BMD Z-poäng för ländryggen <sup>a</sup>	0,02 (0,977)	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Genomsnittlig (SD) förändring av BMD Z-poäng för ländryggen från baseline <sup>a</sup>	n/a	n/a	-0,12 (0,411)	0,14 (0,330)
Genomsnittlig (SD) BMD Z-poäng för helkropp <sup>a</sup>	0,11 (0,743)	-0,05 (1,497)	-0,34 (0,939)	0,20 (1,299)
Genomsnittlig (SD) förändring av BMD Z-poäng för helkropp från baseline <sup>a</sup>	n/a	n/a	-0,18 (0,334)	0,22 (0,446)

Minst 4 % minskning av BMD för ländryggen <sup>b</sup>	n/a	n/a	18,3 % (11 försökspersoner)	6,9 % (2 försökspersoner)
Minst 4 % minskning av BMD för helkropp	n/a	n/a	6,7 % (4 försökspersoner)	0 %
Genomsnittlig ökning i % av BMD för ländryggen <sup>b</sup>	n/a	n/a	3,8 %	7,6 %
Genomsnittlig ökning i % av BMD för helkropp	n/a	n/a	4,5 %	8,9 %

n/a = Ej relevant

<sup>a</sup> BMD Z-poäng är endast tillgängliga för ett begränsat antal försökspersoner som har matchade referensdata

<sup>b</sup> Sekundärt effektmått före vecka 48

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för tenofoviridisoproxil 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

Tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil till HIV-infekterade patienter absorberas tenofoviridisoproxil snabbt och omvandlas till tenofovir. Administrering av flera doser av tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil till fastande patienter var cirka 25 %. Administrering av tenofoviridisoproxil tillsammans med en måltid med stort fetthinnehåll ökade den orala biotillgängligheten, med en ökning i tenofovirs AUC med cirka 40 % och  $C_{max}$  med cirka 14 %. Efter den första dosen tenofoviridisoproxil till patienter som intagit föda sträckte sig medianvärdet för  $C_{max}$  i serum från 213 till 375 ng/ml. Administrering av tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil eller tenofovir är substrat för CYP450-enzymerna. Dessutom, vid koncentrationer avsevärt högre (cirka 300-faldiga) 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). Tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil 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 transporters* (hOAT) 1 och 3 och utströmning till urinen av multiläkemedelsresistent protein MRP 4 (*multidrug resistant protein 4*).

### Linjäritet/icke-linjäritet

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

### Ålder

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

### Kön

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

### Etnicitet

Farmakokinetik har inte särskilt studerats hos olika etniska grupper.

### Pediatrik population

*HIV-1*: Farmakokinetiken i steady-state för tenofovir utvärderades hos åtta HIV-1-infekterade ungdomar (i åldern 12 till < 18 år) med kroppsvikt  $\geq 35$  kg. Genomsnittliga värden ( $\pm$  SD) för  $C_{max}$  och  $AUC_{0-24h}$  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 tenofoviridisoproxil 245 mg var likartade de som uppnåddes hos vuxna som fick dagliga engångsdoser av tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil 245 mg var likartade de som uppnåddes hos vuxna som fick dagliga engångsdoser av tenofoviridisoproxil 245 mg.

Den exponering för tenofovir som uppnåddes hos HBV-infekterade ungdomar i åldern 2 till < 12 år som fick dagliga orala doser av tenofoviridisoproxil 6,5 mg/kg (som tabletter eller granulat), med en maximal dos om 245 mg, var likartad den exponering som uppnåddes hos HIV-1-infekterade pediatrika patienter i åldern 2 till < 12 år som fick en daglig oral engångsdos av tenofoviridisoproxil 6,5 mg/kg, med en maximal dos om 245 mg.

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

### Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska parametrar för tenofovir bestämdes efter administrering av en engångsdos tenofoviridisoproxil 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  $\text{CrCl} = 50\text{--}79$  ml/min; måttligt nedsatt njurfunktion med  $\text{CrCl} = 30\text{--}49$  ml/min och svårt nedsatt njurfunktion med  $\text{CrCl} = 10\text{--}29$  ml/min). Jämfört med patienter med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för tenofovir (% CV) från 2 185 (12 %) ng $\cdot$ timme/ml hos patienter med

CrCl > 80 ml/min till 3 064 (30 %) ng·timme/ml, 6 009 (42 %) ng·timme/ml respektive 15 985 (45 %) ng·timme/ml hos patienter med lätt, måttlig och svår njurfunktionsnedsättning.

Dosrekommendationerna till patienter med nedsatt njurfunktion, med ökade dosintervall, förväntas resultera i högre maximala plasmakoncentrationer och lägre  $C_{\min}$ -nivåer hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna*

Mikrokristallin cellulosa  
Laktosmonohydrat  
Pregelatiniserad majsstärkelse  
Krospovidon (typ B)  
Magnesiumstearat

#### *Filmdragering*

Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 400  
Polysorbat 80

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Hållbarhet i öppnad HDPE-burk: 30 dagar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

OPA-Al-PVC/Al endosblisterförpackningar.

Förpackningsstorlekar: 30x1, 60x1 och 90x1 filmdragerade tabletter.

Vit, ogenomskinlig HDPE-burk med vit, ogenomskinlig, barnskyddande polypropenskruvkork.

Burken innehåller torkmedel (silicagelkapsel) och renat rayon.

Förpackningsstorlekar: 30, 60 (2x30) och 90 (3x30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

33693

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 10.03.2017

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.05.2021