

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viread 123 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 123 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
Hver tablet indeholder 78 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Hvide, trekantede, filmovertrukne tabletter, der måler 8,5 mm i diameter og er præget med „GSI“ på den ene side og „150“ på den anden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### *Hiv 1-infektion*

Viread 123 mg filmovertrukne tabletter er indiceret i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv 1-inficerede, pædiatriske patienter med NRTI-resistens eller toksiciteter, der udelukker brugen af førstevalgsbehandling, i alderen 6 til < 12 år, der vejer mellem 17 kg og under 22 kg.

Valget af Viread som behandlingsform til tidligere antiretroviral-behandlede patienter med hiv 1-infektion skal baseres på individuel testning af patienternes virusresistens og/eller deres behandlingsanamnese.

#### *Hepatitis B-infektion*

Viread 123 mg filmovertrukne tabletter er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos pædiatriske patienter i alderen 6 til < 12 år, der vejer mellem 17 kg og under 22 kg med:

- kompenseret leversygdom og tegn på immunaktiv sygdom, dvs. aktiv viral replikation og vedvarende forhøjede ALAT-niveauer i serum eller histologiske tegn på moderat til svær inflammation og/eller fibrose. Med hensyn til beslutning om initiering af behandling af pædiatriske patienter se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion og/eller behandling af kronisk hepatitis B.

#### Dosering

#### *Hiv 1 og kronisk hepatitis B*

Den anbefalede dosis til behandling af hiv 1-infektion og kronisk hepatitis B hos pædiatriske patienter i alderen 6 til < 12 år, der vejer mellem 17 kg og < 22 kg, og som er i stand til at sluge filmovertrukne tabletter, er én 123 mg tablet en gang dagligt taget oralt sammen med mad.

Se Produktresuméet for Viread 163 mg og 204 mg filmovertrukne tabletter til behandling af hiv 1-infektion og kronisk hepatitis B hos pædiatriske patienter i alderen 6 til < 12 år, der vejer hhv. mellem 22 kg og < 28 kg og mellem 28 kg og < 35 kg.

Viread fås også som 33 mg/g granulat til behandling af hiv 1-infektion og kronisk hepatitis B hos pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år, der vejer < 17 kg, eller som ikke er i stand til at sluge filmovertrukne tabletter. Se Produktresuméet for Viread 33 mg/g granulat.

Beslutningen om behandling af pædiatriske patienter skal ske på baggrund af omhyggelige overvejelser af den individuelle patients behov og i betragtning af aktuelle retningslinjer for behandling af pædiatriske patienter, herunder værdien af histologiske oplysninger ved *baseline*. Fordelene ved langvarig virologisk suppression med fortsat behandling skal opvejes mod risikoen ved langvarig behandling, herunder udvikling af resistent hepatitis B-virus og usikkerhederne i forbindelse med virkningen på knogle- og nyretoksicitet ved langvarig behandling (se pkt. 4.4).

Serum-ALAT skal være vedvarende forhøjet i mindst 6 måneder forud for behandling af pædiatriske patienter med kompenseret leversygdom, der skyldes HBeAg-positiv kronisk hepatitis B, og i mindst 12 måneder hos patienter med HBeAg-negativ sygdom.

#### Behandlingens varighed for pædiatriske patienter med kronisk hepatitis B

Behandlingens optimale varighed er ukendt. Seponering af behandlingen kan overvejes som følger:

- Hos HBeAg-positiv patienter uden levercirrose bør behandlingen administreres i mindst 12 måneder efter HBe-serokonversion (tab af HBeAg og tab af HBV-dna med anti-HBe-påvisning i to på hinanden følgende serumprøver med mindst 3-6 måneders mellemrum) er bekræftet eller indtil HBs-serokonversion eller der er manglende virkning (se pkt. 4.4). Serum-ALAT- og HBV-dna-niveauer bør følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen for at kunne påvise et eventuelt sent virologisk tilbagefald.
- Hos HBeAg-negative patienter uden levercirrose bør behandlingen administreres mindst indtil HBs-serokonversion, eller indtil der er tegn på manglende virkning. Seponering af behandlingen kan også overvejes, når der er opnået stabil virologisk suppression (dvs. i mindst 3 år), så længe serum-ALAT- og HBV-dna-niveauer følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen for at kunne påvise et eventuelt sent virologisk tilbagefald. Ved langvarig behandling i mere end 2 år tilrådes regelmæssig revurdering for at bekræfte, at det fortsat er hensigtsmæssigt for patienten at fortsætte den valgte behandling.

#### *Manglende dosis*

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Viread i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Viread sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Viread i mere end 12 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Viread, skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Viread, skal patienten ikke tage en ny dosis.

#### Særlige populationer

##### *Nedsat nyrefunktion*

Anvendelsen af tenofovirdisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

##### *Nedsat leverfunktion*

Justering af dosis er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hvis Viread 123 mg filmovertrukne tabletter seponeres hos patienter med samtidig hiv-infektion og hepatitis B-virus (HBV), skal disse patienter monitoreres tæt for tegn på eksacerbation af hepatitis (se pkt. 4.4).

#### *Pædiatrisk population*

Tenofovirdisoproxils sikkerhed og virkning hos hiv 1-inficerede børn eller børn med kronisk hepatitis B under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Viread 123 mg filmovertrukne tabletter skal tages oralt en gang dagligt sammen med mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

Alle HBV-inficerede patienter bør tilbydes hiv-antistof test før start af behandlingen med tenofovirdisoproxil (se *Samtidig infektion med hiv 1 og hepatitis B* nedenfor).

#### *Hepatitis B*

Patienterne skal underrettes om, at det ikke er påvist, at tenofovirdisoproxil forebygger risikoen for overførsel af HBV til andre ved seksuel kontakt eller kontaminering af blod. Der skal fortsat anvendes hensigtsmæssige forsigtighedsregler.

#### Samtidig administration af andre lægemidler

- Viread bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.
- Viread bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil.
- Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

#### Trestofsbehandling med nukleosider/nukleotider

Hos hiv-patienter er der rapporteret om høj forekomst af manglende virologisk virkning og om resistensudvikling, begge på et tidligt tidspunkt, når tenofovirdisoproxil blev kombineret med lamivudin og abacavir eller med lamivudin og didanosin, der blev administreret en gang dagligt.

#### Påvirkning af nyrer og knogler hos den voksne population

##### *Påvirkning af nyrer*

Tenofovir elimineres primært via nyrerne. Der er rapporteret nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin, hypofosfatæmi og proksimal tubulopati (herunder Fanconis syndrom) ved brug af tenofovirdisoproxil i klinisk praksis (se pkt. 4.8).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Tenofovirs renale sikkerhed er kun blevet undersøgt i et meget begrænset omfang hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 80 ml/min).

##### *Påvirkning af knogler*

Knogleabnormiteter såsom osteomalaci, der kan manifestere sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter, og som i sjældne tilfælde kan medvirke til frakturer, kan forekomme i forbindelse med proksimal renal tubulopati induceret af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.8).

Fald i knoglemineraltæthed (BMD) er blevet observeret med tenofovirdisoproxil i randomiserede kontrollerede, kliniske forsøg med en varighed op til 144 uger hos hiv- eller HBV-inficerede patienter (se pkt. 4.8 og 5.1). Disse fald i BMD blev generelt forbedret efter behandlingsophør.

I andre studier (prospektive studier og tværsnitstudier) sås de mest udtalte reduktioner i BMD hos patienter, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil som del af et regime indeholdende en boostet proteasehæmmer. I betragtning af knogleabnormiteter forbundet med tenofoviridisoproxil og begrænsningerne af langtidsdata vedrørende tenofoviridisoproxils virkning på knoglesundhed og frakturrisiko, bør alternative behandlingsregimer generelt overvejes til patienter med osteoporose eller tidligere knoglefrakturer.

Hvis der er formodning om knogleabnormiteter, eller disse påvises, skal relevant konsultation foretages.

#### Påvirkning af nyrer og knogler hos den pædiatriske population

Der er usikkerheder i forbindelse med virkningen af langvarig behandling på knogle- og nyretoksicitet. Desuden kan reversibiliteten af nyretoksicitet ikke helt sikres. Derfor anbefales en multidisciplinær fremgangsmåde for på tilstrækkelig vis at afveje balancen mellem risici og fordele ved behandlingen for hver enkelt patient, bestemme hensigtsmæssig monitorering i løbet af behandlingen (herunder en beslutning om at seponere behandlingen) og overveje behovet for tilskud.

#### *Påvirkning af nyrer*

Nyre bivirkninger i overensstemmelse med proximal renal tubulopati er blevet rapporteret hos hiv-inficerede, pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i det kliniske studie GS-US-104-0352 (se pkt. 4.8 og 5.1).

#### *Nyremonitorering*

Det anbefales, at man bedømmer nyrefunktionen (kreatininclearance og serumphosphat) hos alle patienter forud for initiering af behandlingen med tenofoviridisoproxil og den skal monitoreres efter to til fire ugers behandling, efter tre måneders behandling og derefter hver tredje til sjette måned hos patienter uden renale risikofaktorer. Hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion er hyppigere monitorering af nyrefunktionen nødvendig.

#### *Nyrebehandling*

Hvis serumphosphat bekræftes til at være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos pædiatriske patienter, der får tenofoviridisoproxil, skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentration i blodet samt uringlucose-koncentration (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis der er formodning om nyreabnormiteter, eller disse påvises, skal konsultation med en nefrolog foretages for at overveje at seponere behandlingen med tenofoviridisoproxil. Det bør også overvejes at seponere behandlingen med tenofoviridisoproxil i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager.

#### *Samtidig administration og risiko for nyretoksicitet*

Brug af tenofoviridisoproxil bør undgås med samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel (f.eks. aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2). Hvis samtidig brug af tenofoviridisoproxil og nefrotoksiske lægemidler er uundgåelig, skal nyrefunktionen monitoreres ugentligt.

Hos patienter i behandling med tenofoviridisoproxil med risikofaktorer for renal dysfunktion er der blevet rapporteret tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af højdosisbehandling med non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og behandling med flere NSAID'er. Hvis tenofoviridisoproxil administreres sammen med et NSAID, skal nyrefunktionen monitoreres på tilstrækkelig vis.

En større risiko for nedsat nyrefunktion er blevet rapporteret hos patienter, der fik tenofoviridisoproxil i kombination med en ritonavir- eller cobicistat-boostet proteasehæmmer. Nøje monitorering af nyrefunktionen er påkrævet hos disse patienter (se pkt. 4.5). Hos patienter med renale risikofaktorer skal administration af tenofoviridisoproxil sammen med en boostet proteasehæmmer evalueres nøje.

Tenofoviridisoproxil er ikke klinisk vurderet hos patienter, der får lægemidler, som udskilles via det samme renale system, herunder transportproteinerne *human organic anion transporter* (hOAT) 1 og 3

eller MRP 4 (f.eks. cidofovir, et lægemiddel, der er kendt for at virke nefrotoksisk). Disse renale transportproteiner (hOAT1) kan være ansvarlige for tubulær sekretion og til dels for renal elimination af tenofovir og cidofovir. Farmakokinetikken af disse lægemidler, som udskilles via det samme renale system, herunder transportproteinerne (hOAT) 1 og 3 eller MRP 4, kan derfor forandre sig, hvis de administreres samtidig. Medmindre det er klart nødvendigt, anbefales samtidig brug af disse lægemidler, som udskilles via samme renale system, ikke, men hvis samtidig brug er uundgåelig, bør nyrefunktionen monitoreres en gang om ugen (se pkt. 4.5).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Anvendelsen af tenofovirdisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Tenofovirdisoproxil bør ikke initieres til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, og bør seponeres hos pædiatriske patienter, som udvikler nedsat nyrefunktion i løbet af behandlingen med tenofovirdisoproxil.

#### *Påvirkning af knogler*

Viread kan forårsage en reduktion i BMD. Virkningerne af ændringer i BMD associeret med tenofovirdisoproxil på knoglesundheden på længere sigt og fremtidig frakturrisiko er uvis (se pkt. 5.1).

Hvis knogleabnormiteter påvises eller mistænkes hos pædiatriske patienter, skal konsultation med en endokrinolog og/eller en nefrolog foretages.

#### Leversygdom

Tenofovir og tenofovirdisoproxil metaboliseres ikke af leverenzymmer. Der er udført et farmakokinetisk studie hos voksne patienter uden hiv-infektion med forskellige grader af nedsat leverfunktion. Der blev ikke observeret nogen signifikant farmakokinetisk ændring hos disse patienter (se pkt. 5.2).

#### *Hepatitis-eksacerbationer*

*Opblussen under behandlingen:* Spontan eksacerbation af kronisk hepatitis B er relativt almindeligt og karakteriseret af forbigående stigninger i serum-ALAT. Efter opstart af antiviral behandling kan serum-ALAT stige hos nogle patienter (se pkt. 4.8). Hos patienter med kompenseret leversygdom er disse stigninger i serum-ALAT generelt hverken ledsaget af en stigning i serum-bilirubin-koncentrationen eller af hepatisk dekomensation. Patienter med levercirrose kan have større risiko for hepatisk dekomensation efter hepatitis-eksacerbation og skal derfor monitoreres tæt under behandlingen.

*Opblussen efter seponering af behandlingen:* Akut hepatitis-eksacerbation er også blevet rapporteret hos patienter efter seponering af hepatitis B-behandlingen. En eksacerbation efter behandlingen er normalt forbundet med stigning i HBV-dna, og størstedelen af tilfældene forekommer at være selvbegrænsende. Der er imidlertid blevet rapporteret om alvorlige eksacerbationer, herunder dødsfald. Leverfunktionen bør monitoreres i regelmæssige intervaller, både med klinisk kontrol og laboratoriekontroller, i mindst 6 måneder efter seponering af hepatitis B-behandlingen. Genoptagelse af hepatitis B-behandlingen kan om relevant være nødvendig. Behandlingen bør ikke seponeres hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose, da eksacerbation efter behandlingen kan føre til hepatisk dekomensation.

En opblussen af leversygdommen er særligt alvorlig og nogle gange letal hos patienter med dekomenseret leversygdom.

*Samtidig infektion med hepatitis C eller D:* Der findes ingen data om virkningen af tenofovir hos patienter med samtidig infektion med hepatitis C- eller D-virus.

*Samtidig infektion med hiv 1 og hepatitis B:* På grund af risikoen for udvikling af hiv-resistens skal tenofovirdisoproxil kun anvendes som en del af en passende, antiretroviral kombinationsbehandling hos patienter med samtidig hiv/HBV-infektion. Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART) og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardprocedurer. Hvis der er tegn på, at leversygdommen forværres hos sådanne

patienter, skal man overveje at seponere eller foretage et ophold i behandlingen. Det skal imidlertid bemærkes, at stigninger i ALAT kan være en del af HBV-clearance under behandling med tenofovir, se *Hepatitis-eksacerbationer* ovenfor.

#### Brug sammen med visse antivirale lægemidler mod hepatitis C

Det er vist, at samtidig administration af tenofovirdisoproxil og ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir øger plasmakoncentrationen af tenofovir, især ved brug af et hiv-regime, der indeholder tenofovirdisoproxil og en farmakokinetisk booster (ritonavir eller cobicistat). Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og en farmakokinetisk booster er ikke klarlagt. De potentielle risici og fordele ved samtidig administration af ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og tenofovirdisoproxil i kombination med en boostet hiv-proteasehæmmer (f.eks. atazanavir eller darunavir) skal overvejes, især hos patienter med øget risiko for renal dysfunktion. Patienter, der får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir sammen med tenofovirdisoproxil og en boostet hiv-proteasehæmmer bør overvåges for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil.

#### Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtstigning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

#### Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad; dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanalogue *in utero* og/eller postnalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionen har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

#### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

#### Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body

Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

### Hjælpstoffer

Viread 123 mg filmovertukne tabletter indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

På basis af resultaterne af *in vitro*-studier og tenofovirs kendte eliminationsvej er risikoen for CYP450-medierede interaktioner, hvor tenofovir er involveret sammen med andre lægemidler, lav.

### Samtidig brug anbefales ikke

Viread bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.

Viread bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil.

### *Didanosin*

Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4 og tabel 1).

### *Lægemidler, som udskilles gennem nyrerne*

Da tenofovir primært udskilles gennem nyrerne, kan administration af tenofovirdisoproxil samtidig med lægemidler, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær secernering via transportproteinerne hOAT 1, hOAT 3 eller MRP 4 (f.eks. cidofovir), øge serumkoncentrationerne af tenofovir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.

Brug af tenofovirdisoproxil bør undgås ved samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel. Eksempler herpå omfatter, men er ikke begrænsede til, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Da tacrolimus kan påvirke nyrefunktionen, anbefales tæt monitorering, når det administreres samtidigt med tenofovirdisoproxil.

### Andre interaktioner

Interaktioner mellem tenofovirdisoproxil og andre lægemidler ses i tabel 1 nedenfor (stigning er angivet som „↑“, fald som „↓“, ingen ændring som „↔“, to gange dagligt som „b.i.d.“, en gang dagligt som „q.d.“).



**Tabel 1: Interaktioner mellem tenofovirdisoproxil og andre lægemidler**

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale lægemidler</b>		
<b>Proteasehæmmere</b>		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % $C_{max}$ : ↓ 28 % $C_{min}$ : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % $C_{max}$ : ↑ 34 % $C_{min}$ : ↑ 29 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Lopinavir/ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ingen signifikant virkning på de farmakokinetiske parametre for lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↑ 51 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Darunavir/ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Ingen signifikant virkning på de farmakokinetiske parametre for darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % $C_{min}$ : ↑ 37 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
<b>NRTier</b>		
Didanosin	Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60 % stigning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).  Øget systemisk eksponering for didanosin kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin ved en dosis på 400 mg dagligt er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forhøjer niveauet af phosphoryleret (dvs. aktiv) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofovirdisoproxil er blevet sat i forbindelse med rapporter om en høj forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion.
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	Tenofovir-disoproxil bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoxil (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
<b>Antivirale midler mod hepatitis C-virus</b>		
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>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>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C <sub>max</sub> : ↓ 37 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 48 %  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C <sub>max</sub> : ↑ 64 % C <sub>min</sub> : ↑ 59 %	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<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>	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan medføre forstærkede bivirkninger af tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<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>	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Dolutegravir AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C <sub>max</sub> : ↑ 61 % C <sub>min</sub> : ↑ 115 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % C<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>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<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>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42 % C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>



Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<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>	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<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>	Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz forventes at reducere plasmakonzentrationen af velpatasvir. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz-indeholdende regimer frarådes.

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<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>	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxicilaprevir: 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>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 48 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
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> : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.

<sup>1</sup> Data genereret ved samtidig dosering af ledipasvir/sofosbuvir. Forskudt administration (12 timers mellemrum) gav tilsvarende resultater.

<sup>2</sup> Den primære cirkulerende sofosbuvirmetabolit.

<sup>3</sup> Studiet blev udført med yderligere voxilaprevir 100 mg for at opnå de forventede voxilaprevir-eksponeringer hos HCV-inficerede patienter.

#### Studier, der blev udført med andre lægemidler

Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofoviridisoproxil blev administreret sammen med emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir-boostet), methadon, ribavirin, rifampicin, tacrolimus eller hormonantikonceptionsmidlet norgestim/ethinylestradiol.

Tenofoviridisoproxil skal tages sammen med mad, da mad forbedrer tenofovirs biotilgængelighed (se pkt. 5.2).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 graviditetsudfald) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med tenofoviridisoproxil. Dyrestudier indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis det er indiceret, kan anvendelse af tenofoviridisoproxil overvejes under graviditet.

I litteraturen er eksponering for tenofoviridisoproxil i graviditetens tredje trimester blevet påvist at reducere risikoen for transmission af HBV fra moder til barn, hvis tenofoviridisoproxil gives til mødre i tillæg til hepatitis-B immunglobulin og hepatitis-B vaccine til spædbørn.

I tre kontrollerede kliniske forsøg fik i alt 327 gravide kvinder med kronisk HBV-infektion administreret tenofoviridisoproxil (245 mg) en gang dagligt fra graviditetsuge 28 til 32 frem til 1-2 måneder efter fødslen. Kvinderne og deres spædbørn blev fulgt i op til 12 måneder efter fødslen. Der er ikke fremkommet nogen sikkerhedssignaler fra disse data.

### Amning

Hvis den nyfødte behandles tilstrækkeligt for forebyggelse af hepatitis B ved fødslen, kan en mor med hepatitis B generelt amme sit spædbarn.

Tenofovir udskilles i human mælk i meget lave mængder og eksponering af spædbørn gennem modermælk anses som ubetydelig. Selvom langtidsdataene er begrænsede, er der ikke rapporteret nogen bivirkninger hos ammede spædbørn, og HBV-inficerede mødre, der tager tenofovirdisoproxil kan amme.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede mødre undlader at amme deres spædbørn.

#### Fertilitet

Der er begrænsede kliniske data hvad angår virkningen af tenofovirdisoproxil på fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen skadelige virkninger af tenofovirdisoproxil på fertiliteten.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør dog underrettes om, at svimmelhed er blevet indberettet som en bivirkning under behandling med tenofovirdisoproxil.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofil

*Hiv 1 og hepatitis B:* Hos patienter, der behandles med tenofovirdisoproxil, er der rapporteret sjældne tilfælde af nedsat nyrefunktion, nyresvigt og ikke almindeligt forekommende hændelser af proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom), som nogle gange kan medføre knogleabnormiteter (i sjældne tilfælde er det rapporteret som medvirkende årsag til frakturer). Nyrefunktionen bør monitoreres hos patienter, som får Viread (se pkt. 4.4).

*Hiv 1:* Ca. 1/3 af patienterne kan forventes at få bivirkninger i forbindelse med behandling med tenofovirdisoproxil i kombination med andre antiretrovirale midler. Disse bivirkninger er som regel lette til moderate gastrointestinale symptomer. Ca. 1 % af de tenofovirdisoproxil-behandlede voksne patienter seponerede behandlingen på grund af gastrointestinale symptomer.

*Hepatitis B:* Ca. 1/4 af patienterne kan forventes at få bivirkninger i forbindelse med behandling med tenofovirdisoproxil; de fleste af dem er lette. I kliniske studier med HBV-inficerede patienter, var den hyppigst forekommende bivirkning med tenofovirdisoproxil kvalme (5,4 %).

Der er rapporteret akut hepatitis-eksacerbation, både under behandling og efter seponering af hepatitis B-behandling (se pkt. 4.4).

#### Resumé af bivirkninger i tabelform

Vurderingen af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil er baseret på sikkerhedsdata fra kliniske studier og erfaringer efter markedsføring. Alle bivirkninger vises i tabel 2.

*Kliniske studier, hiv 1:* Vurderingen af bivirkninger med data fra kliniske studier med hiv 1-inficerede patienter er baseret på erfaringer fra to studier, hvor 653 behandlingserfarne voksne patienter fik behandling med tenofovirdisoproxil (n = 443) eller placebo (n = 210) i kombination med andre antiretrovirale lægemidler i 24 uger, og ligeledes fra et dobbeltblindt, sammenlignende, kontrolleret studie, hvor 600 behandlingsnaive voksne patienter fik behandling med 245 mg tenofovirdisoproxil (n = 299) eller stavudin (n = 301) i kombination med lamivudin og efavirenz i 144 uger.

*Kliniske studier, hepatitis B:* Vurdering af bivirkningsdata fra kliniske studier med HBV-patienter er primært baseret på erfaringer fra to dobbeltblinde, sammenlignende, kontrollerede studier, hvor 641 voksne patienter med kronisk hepatitis B og kompenseret leversygdom blev behandlet med 245 mg tenofovirdisoproxil dagligt (n = 426) eller 10 mg adefovirdipivoxil dagligt (n = 215) i 48 uger. De bivirkninger, der blev observeret ved fortsat behandling i 384 uger, var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for tenofovirdisoproxil. Efter en indledende reduktion på ca. -4,9 ml/min (ved

anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) eller  $-3,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (ved anvendelse af *modification of diet in renal disease* [MDRD]-ligningen) efter de første 4 ugers behandling var hastigheden af den årlige reduktion i nyrefunktionen efter *baseline*, der blev rapporteret hos patienter behandlet med tenofovirdisoproxil,  $-1,41 \text{ ml/min pr. år}$  (ved anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) og  $-0,74 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pr. år}$  (ved anvendelse af MDRD-ligningen).

*Patienter med dekompenaseret leversygdom:* Sikkerhedsprofilen for tenofovirdisoproxil hos patienter med dekompenaseret leversygdom blev vurderet i et dobbeltblindt, aktivt kontrolleret studie (GS-US-174-0108), hvor voksne patienter fik behandling med tenofovirdisoproxil (n=45) eller emtricitabin plus tenofovirdisoproxil (n=45) eller entecavir (n=22) i 48 uger.

I behandlingsarmen med tenofovirdisoproxil seponerede 7 % af patienterne behandlingen på grund af en bivirkning, 9 % af patienterne fik bekræftet forhøjelse i serumkreatinin på  $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$  eller bekræftet serumphosphat på  $< 2 \text{ mg/dl}$  til og med uge 48. Der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem de kombinerede tenofovirarme og armen med entecavir. Efter 168 uger oplevede 16 % (7/45) i tenofovirdisoproxil-gruppen, 4 % (2/45) i emtricitabin plus tenofovirdisoproxil-gruppen og 14 % (3/22) i entecavir-gruppen tolerabilitetssvigt. 13 % (6/45) i tenofovirdisoproxil-gruppen, 13 % (6/45) i emtricitabin plus tenofovirdisoproxil-gruppen og 9 % (2/22) i entecavir-gruppen havde en bekræftet stigning i serumkreatinin på  $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$  eller bekræftet serumphosphat på  $< 2 \text{ mg/dl}$ .

Ved uge 168 var hyppigheden af dødsfald i denne population af patienter med dekompenaseret leversygdom 13 % (6/45) i tenofovirdisoproxil-gruppen, 11 % (5/45) i emtricitabin plus tenofovirdisoproxil-gruppen og 14 % (3/22) i entecavir-gruppen. Hyppigheden af hepatocellulært karcinom var 18 % (8/45) i tenofovirdisoproxil-gruppen, 7 % (3/45) i emtricitabin plus tenofovirdisoproxil-gruppen og 9 % (2/22) i entecavir-gruppen.

Forsøgspersoner med en høj CPT-score ved *baseline* havde en større risiko for at udvikle alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4).

*Patienter med lamivudin-resistent kronisk hepatitis B:* Der blev ikke identificeret nye bivirkninger af tenofovirdisoproxil i et randomiseret, dobbeltblindt studie (GS-US-174-0121), hvor 280 lamivudin-resistente patienter fik tenofovirdisoproxil (n = 141) eller emtricitabin/tenofovirdisoproxil (n = 139) i 240 uger.

Bivirkninger med mistænkt (eller i det mindste en mulig) forbindelse med behandling er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) eller sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ).

**Tabel 2: Resumé af bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproxil baseret på erfaringer fra kliniske studier og efter markedsføring**

Hyppighed	Tenofovirdisoproxil
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Meget almindelig:	hypofosfatæmi <sup>1</sup>
Ikke almindelig:	hypokaliæmi <sup>1</sup>
Sjælden:	laktatacidose
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig:	svimmelhed
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig:	diarré, opkastning, kvalme
Almindelig:	flatulens
Ikke almindelig:	pancreatitis
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Almindelig:	forhøjede aminotransferaser
Sjælden:	steatosis hepatis, hepatitis

Hyppighed	Tenofovirdisoproxil
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Meget almindelig:	udslæt
Sjælden:	angioødem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Almindelig	fald i knoglemineraltæthed <sup>3</sup>
Ikke almindelig:	rabdomyolyse <sup>1</sup> , muskelsvækkelse <sup>1</sup>
Sjælden:	osteomalaci (manifesterer sig som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) <sup>1, 2</sup> , myopati <sup>1</sup>
<i>Nyrer og urinveje:</i>	
Ikke almindelig:	øget kreatinin, proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom)
Sjælden:	akut nyresvigt, nyresvigt, akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis) <sup>2</sup> , nefrogen diabetes insipidus
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Meget almindelig:	asteni

<sup>1</sup> Denne bivirkning kan forekomme som resultat af proksimal renal tubulopati. Den anses ikke som årsagsmæssigt forbundet med tenofovirdisoproxil, hvis denne tilstand ikke er til stede.

<sup>2</sup> Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring, men blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier eller i programmet for forlænget adgang til tenofovirdisoproxil. Hyppighedskategorien 'ikke almindelig' blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret for tenofovirdisoproxil i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier og i programmet for forlænget adgang (n=7.319).

<sup>3</sup> Hyppigheden af denne bivirkning blev estimeret baseret på sikkerhedsdata afledt fra forskellige kliniske studier med TDF hos HBV-inficerede patienter. Se også pkt. 4.4 og 5.1.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Hiv 1 og hepatitis B:*

##### *Nedsat nyrefunktion*

Da Viread kan forårsage nyreskader, anbefales monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4 og 4.8 *Resumé af sikkerhedsprofil*). Proksimal renal tubulopati gik generelt væk eller blev bedre efter seponering af tenofovirdisoproxil. Hos nogle patienter gik reduktionen i kreatininclearance imidlertid ikke helt væk, trods seponering af tenofovirdisoproxil. Patienter med risiko for nedsat nyrefunktion (såsom patienter med renale risikofaktorer ved *baseline* eller fremskreden hiv-sygdom eller patienter, der samtidig fik nefrotoksiske lægemidler) har en øget risiko for at opleve en ufuldstændig bedring af nyrefunktionen, trods seponering af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.4).

##### *Laktatacidose*

Der er rapporteret tilfælde af laktatacidose med tenofovirdisoproxil alene eller i kombination med andre antiretrovirale midler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom patienter med dekomenseret leversygdom, eller patienter der får samtidige lægemidler, der vides at inducere laktatacidose, har en større risiko for at få svær laktatacidose under behandling med tenofovirdisoproxil, herunder med letal udgang.

#### *Hiv 1:*

##### *Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

##### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

##### *Osteonekrose*

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

### *Hepatitis B:*

#### *Hepatitis-eksacerbationer under behandling*

I studier med nukleosid-naive patienter forekom der efter behandlingsstart stigninger i ALAT > 10 gange ULN (øvre grænse af normalværdien) og > 2 gange *baseline* hos 2,6 % af de tenofoviridisoproxil-behandlede patienter. ALAT-stigninger forekom med en mediantid fra behandlingsstart på 8 uger. Disse stigninger forsvandt ved fortsat behandling og var i de fleste tilfælde associeret med en reduktion i virusmængden på  $\geq 2 \log_{10}$  kopier/ml, som gik forud for eller faldt sammen med ALAT-stigningen. Der anbefales periodisk monitorering af leverfunktionen under behandling (se pkt. 4.4).

#### *Hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandling*

Hos HBV-inficerede patienter er der forekommet klinisk og laboratoriemæssig evidens for hepatitis-eksacerbationer efter seponering af HBV-behandling (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

#### *Hiv 1*

Vurderingen af bivirkninger er baseret på to randomiserede studier (studie GS-US-104-0321 og studie GS-US-104-0352) med 184 hiv 1-inficerede pædiatriske patienter (i alderen 2 til < 18 år), der blev behandlet med tenofoviridisoproxil (n = 93) eller placebo/aktiv komparator (n = 91) i kombination med andre antiretrovirale midler i 48 uger (se pkt. 5.1). De observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter, der fik behandling med tenofoviridisoproxil var overensstemmende med dem, der blev observeret i kliniske studier af tenofoviridisoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 *Resumé af bivirkninger i tabelform* og 5.1).

Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos hiv 1-inficerede unge var BMD Z-resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofoviridisoproxil, lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo. Hos hiv 1-inficerede børn var BMD Z-resultater hos forsøgspersoner, der skiftede til tenofoviridisoproxil, lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som bibeholdt deres stavudin- eller zidovudin-holdige behandlinger (se pkt. 4.4 og 5.1).

I studie GS-US-104-0352 seponerede 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofoviridisoproxil (median tenofoviridisoproxil-eksponering 331 uger), studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofoviridisoproxil. 7 patienter havde en estimeret glomerulær filtreringshastighed (GFR) mellem 70 og 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Blandt disse oplevede 3 patienter en klinisk betydningsfuld reduktion i estimeret GFR, som bedredes efter seponering af tenofoviridisoproxil.

#### *Kronisk hepatitis B*

Vurderingen af bivirkninger er baseret på et randomiseret studie (studie GS-US-174-0115) med 106 unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kronisk hepatitis B, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger, og på et randomiseret studie (studie GS-US-174-0144) med 89 patienter med kronisk hepatitis B (i alderen 2 til < 12 år), der blev behandlet med tenofoviridisoproxil (n = 60) eller placebo (n = 29) i 48 uger. De observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter, som blev behandlet med tenofoviridisoproxil, svarede til de bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier med tenofoviridisoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 *Resumé af bivirkninger i tabelform* og 5.1).

Reduktioner i BMD er blevet observeret hos HBV-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 18 år. BMD Z-resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofoviridisoproxil, var lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

### Andre særlige populationer

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Anvendelsen af tenofoviridisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).



### *Hepatitis eksacerbationer efter seponering af behandling*

Hos hiv-inficerede patienter med samtidig HBV-infektion er der forekommet klinisk og laboratoriemæssig evidens for hepatitis efter seponering af tenofoviridisoproxil (se pkt. 4.4).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Såfremt der forekommer overdosering, skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8 og 5.3), og der skal gives støttende standardbehandling efter behov.

### Behandling

Tenofovir kan fjernes ved hæmodialyse; median hæmodialyse-clearance af tenofovir er 134 ml/min. Det vides ikke, om tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; nukleosid og nukleotid reverse transkriptasehæmmere, ATC-kode: J05AF07

### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Tenofoviridisoproxilfumarat er fumaratsaltet af et prodrug af tenofoviridisoproxil. Tenofoviridisoproxil absorberes og omdannes til det aktive stof tenofovir, som er en nukleosidmonophosphat (nukleotid)-analog. Tenofovir omdannes derefter af konstitutivt eksprimerede cellezymer til den aktive metabolit, tenofovidiphosphat, en obligat kædeblokker. Tenofovidiphosphat har en intracellulær halveringstid på 10 timer i aktiverede og 50 timer i hvilende mononukleære celler i perifert blod (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC'er). Tenofovidiphosphat hæmmer hiv 1-reverse-transkriptase og HBV-polymerase ved direkte bindingskonkurrence med det naturlige deoxyribonukleotidsubstrat og - efter indføjelse i dna - ved dna-kædeblokering. Tenofovidiphosphat er en svag hæmmer af de cellulære polymeraser  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\gamma$ . Ved koncentrationer på op til 300  $\mu\text{mol/l}$  har tenofovir tilmed ikke vist effekt på syntesen af mitokondrie-dna eller produktionen af mælkesyre ved *in vitro*-analyser.

### *Data vedrørende hiv*

*Hiv-antiviral aktivitet in vitro:* Den koncentration af tenofovir, der kræves til 50 % hæmning ( $EC_{50}$ ) af laboratorie-vildtypestammen hiv 1<sub>IIB</sub>, er 1-6  $\mu\text{mol/l}$  ved lymfoide cellelinjer og 1,1  $\mu\text{mol/l}$  mod primære hiv 1 subtype B isolater i PBMC'er. Tenofovir er også aktivt mod hiv 1-subtyperne A, C, D, E, F, G og O og mod hiv<sub>BaL</sub> ved primære monocyt-/makrofagceller. Tenofovir er desuden aktivt *in vitro* mod hiv 2 med en  $EC_{50}$  på 4,9  $\mu\text{mol/l}$  ved MT-4-celler.

*Resistens:* Stammer af hiv 1 med nedsat følsomhed over for tenofovir og en K65R-mutation ved reverse transkriptase er blevet udsøgt *in vitro* og hos nogle patienter (se Klinisk virkning og sikkerhed). Tenofoviridisoproxil bør undgås hos tidligere antiretroviral-behandlede patienter med stammer, som har K65R-mutationen (se pkt. 4.4). Desuden er en K70E-substitution i hiv 1-reverse transkriptase blevet selekteret af tenofovir, hvilket fører til en nedsat følsomhed for tenofovir på lavt niveau.

Kliniske studier med tidligere behandlede patienter har vurderet anti-hiv-aktiviteten af 245 mg tenofoviridisoproxil mod hiv 1-stammer med resistens over for nukleosidhæmmere. Resultaterne

indikerer, at patienter, hvis hiv udtrykte 3 eller flere thymidin-analog-forbundne mutationer (*TAMs*), som omfattede enten M41L- eller L210W-reverse transkriptase-mutation, viste reduceret respons over for behandlingen med 245 mg tenofoviridisoproxil.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Den gavnlige effekt af tenofoviridisoproxil hos tidligere behandlede og behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne er blevet påvist i studier af henholdsvis 48 ugers og 144 ugers varighed.

I studie GS-99-907 blev 550 behandlingserfarne voksne patienter behandlet med placebo eller 245 mg tenofoviridisoproxil i 24 uger. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 427 celler/mm<sup>3</sup>, den gennemsnitlige hiv 1-rna-plasmakoncentration ved *baseline* var 3,4 log<sub>10</sub> kopier/ml (78 % af patienterne havde en virusmængde på < 5.000 kopier/ml) og den gennemsnitlige varighed af forudgående hiv-behandling var 5,4 år. Genotypeanalyse ved *baseline* af hiv-isolater fra 253 patienter afslørede, at 94 % af patienterne havde hiv 1-resistensmutationer i forbindelse med nukleosid reverse transkriptasehæmmere, 58 % havde mutationer i forbindelse med proteasehæmmere og 48 % havde mutationer i forbindelse med non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere.

Ved uge 24 var den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* i log<sub>10</sub> plasmakoncentrationer af hiv 1-rna-niveauer (DAVG<sub>24</sub>) -0,03 log<sub>10</sub> kopier/ml og -0,61 log<sub>10</sub> kopier/ml for placebogruppen og 245 mg tenofoviridisoproxil gruppen (p < 0,0001). En statistisk signifikant forskel til gunst for 245 mg tenofoviridisoproxil sås i den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* efter 24 uger (DAVG<sub>24</sub>) for CD4-celletallet (+13 celler/mm<sup>3</sup> for 245 mg tenofoviridisoproxil *versus* -11 celler/mm<sup>3</sup> for placebo, p-værdi = 0,0008). Den antivirale respons over for tenofoviridisoproxil holdt sig i 48 uger (DAVG<sub>48</sub> var -0,57 log<sub>10</sub> kopier/ml, procentdelen af patienter med hiv 1-rna under 400 eller 50 kopier/ml var henholdsvis 41 % og 18 %). 8 patienter (2 %) behandlet med 245 mg tenofoviridisoproxil udviklede K65R mutationen inden for de første 48 uger.

Den 144-ugers, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede fase af studie GS-99-903 vurderede effekten og sikkerheden af 245 mg tenofoviridisoproxil *versus* stavudin ved anvendelse i kombination med lamivudin og efavirenz hos behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 279 celler/mm<sup>3</sup>, den gennemsnitlige hiv 1-rna-plasmakoncentration ved *baseline* var 4,91 log<sub>10</sub> kopier/ml, 19 % af patienterne havde symptomatisk hiv 1-infektion og 18 % havde aids. Patienter blev stratificeret efter hiv 1-rna og CD4-tal ved *baseline*. 43 % af patienterne havde en virusmængde ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml og 39 % havde CD4-celletal på < 200 celler/ml.

Ved behandlingsintentionanalyse (manglende data og skift i antiretroviral behandling (ART) blev betragtet som svigt) var procentdelen af patienter med hiv 1-rna under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml i uge 48 af behandlingen henholdsvis 80 % og 76 % i 245 mg tenofoviridisoproxil behandlingsarmen, sammenlignet med 84 % og 80 % i stavudin behandlingsarmen. I uge 144 var procentdelen af patienter med hiv 1-rna under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml henholdsvis 71 % og 68 % i 245 mg tenofoviridisoproxil-armen sammenlignet med 64 % og 63 % i stavudinarmen.

Den gennemsnitlige ændring fra *baseline* for hiv 1-rna og CD4-tal i uge 48 af behandlingen var næsten ens i begge behandlingsgrupper (-3,09 og -3,09 log<sub>10</sub> kopier/ml; +169 og 167 celler/mm<sup>3</sup> i henholdsvis 245 mg tenofoviridisoproxil og stavudin gruppen). I uge 144 af behandlingen forblev den gennemsnitlige ændring fra *baseline* næsten ens i begge behandlingsgrupper (-3,07 og -3,03 log<sub>10</sub> kopier/ml; +263 og +283 celler/mm<sup>3</sup> i henholdsvis 245 mg tenofoviridisoproxil-gruppen og stavudingruppen). En konsistent respons på behandling med 245 mg tenofoviridisoproxil sås uden hensyn til hiv 1-rna og CD4-tal ved *baseline*.

K65R-mutationen sås hos en lidt højere procentdel af patienter i tenofoviridisoproxil gruppen end den aktive kontrolgruppe (2,7 % *versus* 0,7 %). Efavirenz- eller lamivudinresistens opstod enten forud for eller samtidig med udviklingen af K65R i alle tilfælde. 8 patienter i 245 mg tenofoviridisoproxil-armen havde hiv med K65R-mutation, 7 af disse opstod i løbet af de første 48 uger af behandlingen og den sidste i uge 96. Der blev ikke observeret yderligere udvikling af K65R op til uge 144. En patient i

armen med tenofoviridisoproxil udviklede K70E-substitutionen i virusset. Fra både genotype- og fænotypeanalyser har der ikke været nogle tegn på andre veje for resistens over for tenofovir.

#### Data vedrørende HBV

*HBV-antiviral aktivitet in vitro:* Tenofovirs antivirale aktivitet *in vitro* over for HBV blev vurderet i cellelinjen HepG2 2.2.15. EC<sub>50</sub>-værdierne for tenofovir var inden for intervallet 0,14 til 1,5 µmol/l med CC<sub>50</sub>-værdier (50 % cytotoxisk koncentration) > 100 µmol/l.

*Resistens:* Der er ikke blevet identificeret nogle HBV-mutationer med relation til tenofoviridisoproxil-resistens (se Klinisk virkning og sikkerhed). I cellebaserede analyser med HBV-stammer med rtV173L-, rtL180M- og rtM204I/V-mutationer med relation til lamivudin- og telbivudinresistens påvistes en følsomhed over for tenofovir fra 0,7 til 3,4 gange den for vildtypevirus. HBV-stammer med rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V- og rtM250V-mutationer med relation til entecavirresistens udviste en følsomhed over for tenofovir fra 0,6 til 6,9 gange den for vildtypevirus. HBV-stammer med rtA181V- og rtN236T-mutationer med relation til adefovirresistens udviste en følsomhed over for tenofovir fra 2,9 til 10 gange den for vildtypevirus. Virus, som indeholdt rtA181T-mutationen, forblev følsomme over for tenofovir med EC<sub>50</sub>-værdier på 1,5 gange den for vildtypevirus.

#### Klinisk virkning

Påvisningen af tenofoviridisoproxils gavnlige effekt på kompenseret og dekompenaseret sygdom er baseret på virologisk, biokemisk og serologisk respons hos voksne med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ kronisk hepatitis B. Behandlede patienter omfattede behandlingsnaive, lamivudinerfarne og adefovirdipivoxilerfarne patienter samt patienter med lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistensmutationer ved *baseline*. Der er også blevet påvist gavnlige effekt, baseret på histologisk respons hos kompenserede patienter.

#### Erfaring hos patienter med kompenseret leversygdom i uge 48 (studie GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103)

Resultater gennem 48 uger fra to randomiserede, dobbeltblinde fase 3-studier, som sammenlignede tenofoviridisoproxil med adefovirdipivoxil hos voksne patienter med kompenseret leversygdom, vises i tabel 3 nedenfor. Studie GS-US-174-0103 blev udført med 266 (randomiserede og behandlede) HBeAg-positive patienter, mens studie GS-US-174-0102 blev udført med 375 (randomiserede og behandlede) patienter, som var HBeAg-negative og HBeAb-positive.

I begge disse studier var tenofoviridisoproxil signifikant bedre end adefovirdipivoxil med hensyn til det primære virkningsendepunkt, som var komplet respons (defineret som HBV-dna-niveauer < 400 kopier/ml og en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore). Behandlingen med 245 mg tenofoviridisoproxil var også forbundet med signifikant større andele af patienter med HBV-dna < 400 kopier/ml sammenlignet med behandlingen med 10 mg adefovirdipivoxil. Begge behandlinger producerede lignende resultater med hensyn til histologisk respons (defineret som en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore) ved uge 48 (se tabel 3 nedenfor).

I studie GS-US-174-0103 var der en signifikant større andel af patienterne i tenofoviridisoproxil-gruppen, der havde normaliseret ALAT og opnået tab af HBsAg ved uge 48 end i adefovirdipivoxil-gruppen (se tabel 3 nedenfor).

**Tabel 3: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-negative og HBeAg-positive patienter i uge 48**

Parameter	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250	10 mg adefovirdipivoxil n = 125	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176	10 mg adefovirdipivoxil n = 90
<b>Komplet respons (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologi</b> Histologisk respons (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68

Parameter	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250	10 mg adefovirdipivoxil n = 125	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176	10 mg adefovirdipivoxil n = 90
<b>Median HBV-dna-reduktion fra baseline<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopier/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV-dna (%)</b> < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALAT (%)</b> Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologi (%)</b> Tab af HBeAg/sero-konversion	n/a	n/a	22/21	18/18
Tab af HBsAg/sero-konversion	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* p-værdi *versus* adefovirdipivoxil < 0,05.

<sup>a</sup> Komplet respons defineret som HBV-dna-niveauer < 400 kopier/ml og en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore.

<sup>b</sup> Forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore.

<sup>c</sup> Median ændring fra *baseline* HBV-dna reflekterer blot forskellen mellem *baseline* HBV-dna og analysens detektionsgrænse (*Limit of detection* - LOD).

<sup>d</sup> Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

n/a = not applicable - ikke relevant.

Tenofoviridisoproxil var forbundet med signifikant større andele af patienter med HBV-dna, som ikke kunne måles (< 169 kopier/ml [ $< 29$  IE/ml]; kvantificeringsgrænsen for Roche Cobas Taqman HBV-analysen), sammenlignet med adefovirdipivoxil (studie GS-US-174-0102; 91 %, 56 % henholdsvis studie GS-US-174-0103; 69 %, 9 %).

Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var sammenlignelig hos de nukleosid-erfarne (n = 51) og nukleosid-naive (n = 375) patienter samt hos patienter med normal ALAT (n = 21) og unormal ALAT (n = 405) ved *baseline*, da studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 blev kombineret. Der var 49 ud af de 51 nukleosid-erfarne patienter, der tidligere var blevet behandlet med lamivudin. Der var 73 % af de nukleosid-erfarne og 69 % af de nukleosid-naive patienter, der opnåede fuldkommen respons på behandlingen; 90 % af de nukleosid-erfarne og 88 % af de nukleosid-naive patienter opnåede HBV-dna-undertrykkelse < 400 kopier/ml. Alle patienter med normal ALAT ved *baseline* og 88 % af patienterne med unormal ALAT ved *baseline* opnåede HBV-dna-suppression < 400 kopier/ml.

*Erfaring ud over 48 uger i studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103*

I studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 skiftede patienterne uden behandlingsafbrydelse til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil efter at have fået dobbeltblind-behandling i 48 uger (enten 245 mg tenofoviridisoproxil eller 10 mg adefovirdipivoxil). I studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 fortsatte henholdsvis 77 % og 61 % af patienterne i studiet til og med uge 384. Ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 blev viral suppression, biokemisk og serologisk respons opretholdt ved fortsat tenofoviridisoproxil-behandling (se tabel 4 og 5 nedenfor).

**Tabel 4: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-negative patienter ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 *open-label*-behandling**

Parameter <sup>a</sup>	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)											
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250						10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 125					
Uge	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 kopier/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76

Parameter <sup>a</sup>	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)											
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250						10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 125					
Uge	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>
ALAT (%) Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologi (%) Tab af HBeAg/sero- konversion Tab af HBsAg/sero- konversion	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 <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> Baseret på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Patienter, som afbrød studiet på et vilkårligt tidspunkt før uge 384 pga. et protokoldefineret endepunkt, såvel som dem, der fuldførte uge 384, inkluderes i nævneren.

<sup>b</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 48 uger *open-label*.

<sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 48 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>d</sup> Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

<sup>e</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 96 uger *open-label*.

<sup>f</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 96 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>g</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 144 uger *open-label*.

<sup>h</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 144 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>i</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 192 uger *open-label*.

<sup>j</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 192 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>k</sup> Én patient i denne gruppe blev HBsAg-negativ for første gang ved uge 240-besøget og var stadig i studiet på skæringsdagen for dataindsamling. Forsøgspersonens tab af HBsAg blev dog endeligt bekræftet ved det efterfølgende besøg.

<sup>l</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 240 uger *open-label*.

<sup>m</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 240 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>n</sup> De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som ekskluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofoviridisoproxil (KM-TDF).

<sup>o</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 336 uger *open-label*.

<sup>p</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 336 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

n/a = not applicable - ikke relevant.

**Tabel 5: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-positive patienter ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 *open-label*-behandling**

Parameter <sup>a</sup>	Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)											
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176						10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 90					
Uge	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>
HBV-dna (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologi (%) Tab af HBeAg/sero- konversion Tab af HBsAg/sero- konversion	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> Baseret på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Patienter, som afbrød studiet på et vilkårligt tidspunkt før uge 384 pga. et protokoldefineret endepunkt, såvel som dem, der fuldførte uge 384, inkluderes i nævneren.

<sup>b</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 48 uger *open-label*.

<sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 48 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>d</sup> Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

<sup>e</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 96 uger *open-label*.

- <sup>f</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 96 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.  
<sup>g</sup> De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som inkluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofoviridisoproxil (KM-ITT).  
<sup>h</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 144 uger *open-label*.  
<sup>i</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 144 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.  
<sup>j</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 192 uger *open-label*.  
<sup>k</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 192 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.  
<sup>l</sup> De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som ekskluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofoviridisoproxil (KM-TDF).  
<sup>m</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 240 uger *open-label*.  
<sup>n</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 240 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.  
<sup>o</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 336 uger *open-label*.  
<sup>p</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 336 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

Data for leverbiopsi ved både *baseline* og uge 240 var tilgængelige for 331/489 patienter, som forblev i studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 ved uge 240 (se tabel 6 nedenfor). 95 % (225/237) af patienterne uden cirrose ved *baseline* og 99 % (93/94) af patienterne med cirrose ved *baseline* havde enten ingen ændring eller en bedring af fibrosen (Ishaks fibrosescore). Ud af 94 patienter med cirrose ved *baseline* (Ishaks fibrosescore: 5 - 6) oplevede 26 % (24) ingen ændring i Ishaks fibrosescore, og 72 % (68) oplevede regression af cirrose ved uge 240 med en reduktion i Ishaks fibrosescore på mindst 2 point.

**Tabel 6: Histologisk respons (%) hos kompenserede HBeAg-negative og HBeAg-positive forsøgspersoner ved uge 240 sammenlignet med *baseline***

	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250 <sup>c</sup>	10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 125 <sup>d</sup>	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176 <sup>c</sup>	10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 90 <sup>d</sup>
Histologisk respons <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Populationen, som blev analyseret histologisk, inkluderede kun patienter med tilgængelige data fra leverbiopsi (manglende = ekskluderet) ved uge 240. Respons efter tillæg af emtricitabin er ekskluderet (i alt 17 forsøgspersoner i begge studier).

<sup>b</sup> Forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore.

<sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af op til 192 uger *open-label*.

<sup>d</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af op til 192 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

#### *Erfaring hos patienter med samtidig hiv-infektion og tidligere erfaring med lamivudin*

I et randomiseret 48-ugers dobbeltblindt, kontrolleret studie af 245 mg tenofoviridisoproxil hos voksne patienter med samtidig infektion med hiv 1 og kronisk hepatitis B, der tidligere blev behandlet med lamivudin (studie ACTG 5127), var de gennemsnitlige serum-HBV-dna-niveauer ved *baseline* på 9,45 log<sub>10</sub> kopier/ml (n = 27) hos de patienter, der var randomiseret til tenofovir-armen. Behandling med 245 mg tenofoviridisoproxil var forbundet med en gennemsnitlig ændring i serum-HBV-dna fra *baseline* på -5,74 log<sub>10</sub> kopier/ml (n = 18) hos de patienter, hvor der fandtes 48-ugers data. Ydermere havde 61 % af patienterne normale ALAT-værdier ved uge 48.

#### *Erfaring hos patienter med vedvarende viral replikation (studie GS-US-174-0106)*

Virkingen og sikkerheden af 245 mg tenofoviridisoproxil eller 245 mg tenofoviridisoproxil sammen med 200 mg emtricitabin er blevet evalueret i et randomiseret dobbelt-blindt studie (studie GS-US-174-0106) med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ voksne patienter, som havde vedvarende viræmi (HBV-dna ≥ 1.000 kopier/ml), mens de fik 10 mg adefovirdipivoxil i mere end 24 uger. Ved *baseline* var 57 % af de patienter, der var randomiseret til behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil *versus* 60 % af de patienter, der var randomiseret til behandlingsgruppen med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, tidligere blevet behandlet med lamivudin. Ved uge 24 var det overordnede resultat, at 66 % (35/53) af patienterne behandlet med tenofoviridisoproxil havde HBV-dna < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml) *versus* 69 % (36/52) af patienterne behandlet med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil (p = 0,672). Ydermere havde 55 % (29/53) af patienterne behandlet med tenofoviridisoproxil HBV-dna, som ikke kunne måles (< 169 kopier/ml [ $< 29$  IE/ml]);

kvantificeringsgrænsen for Roche Cobas TaqMan HBV-analysen) *versus* 60 % (31/52) af patienterne behandlet med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil ( $p = 0,504$ ). Sammenligninger mellem behandlingsgrupperne ud over uge 24 er svære at fortolke, da investigatorene havde muligheden for at intensivere behandlingen til *open-label*-behandling med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil. Langtidsstudier til evaluering af fordele/risici af samtidig behandling med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil hos HBV-monoinficerede patienter er stadig i gang.

*Erfaring hos patienter med dekompenaseret leversygdom ved uge 48 (studie GS-US-174-0108)*

Studie GS-US-174-0108 er et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret studie, som evaluerer sikkerhed og virkning af tenofoviridisoproxil ( $n = 45$ ), emtricitabin plus tenofoviridisoproxil ( $n = 45$ ) og entecavir ( $n = 22$ ) hos patienter med dekompenaseret leversygdom. I behandlingsarmen med tenofoviridisoproxil havde patienterne en gennemsnitlig CPT-score på 7,2, en gennemsnitlig HBV-dna på 5,8  $\log_{10}$  kopier/ml og en gennemsnitlig serum-ALAT på 61 E/l ved *baseline*. 42 % (19/45) af patienterne havde mindst 6 måneders tidligere erfaring med lamivudin, 20 % (9/45) af patienterne havde tidligere erfaring med adefovirdipivoxil, og 9 ud af 45 patienter (20 %) havde lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*. De sammensatte primære sikkerhedsendepunkter var seponering på grund af en bivirkning og en bekræftet forhøjelse af serumkreatinin  $\geq 0,5$  mg/dl eller bekræftet serumphosphat på  $< 2$  mg/dl.

Hos patienter med CPT-score  $\leq 9$  opnåede 74 % (29/39) i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 94 % (33/35) i behandlingsgruppen med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil HBV-dna  $< 400$  kopier/ml efter 48 ugers behandling.

Samlet er de afledte data fra dette studie for begrænsede til at drage definitive konklusioner om sammenligningen mellem emtricitabin plus tenofoviridisoproxil og tenofoviridisoproxil (se tabel 7 nedenunder).

**Tabel 7: Sikkerheds- og virkningsparametre hos dekompenaserede patienter ved uge 48**

Parameter	Studie 174-0108		
	245 mg tenofoviridisoproxil ( $n = 45$ )	200 mg emtricitabin/245 mg tenofoviridisoproxil ( $n = 45$ )	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) $n = 22$
<b>Tolerabilitetssvigt (permanent seponering af studiemedicin på grund af en bivirkning, der opstod under behandlingen)</b> $n$ (%) <sup>a</sup>	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
<b>Bekræftet forhøjelse af serumkreatinin <math>\geq 0,5</math> mg/dl fra <i>baseline</i> eller bekræftet serumphosphat på <math>&lt; 2</math> mg/dl</b> $n$ (%) <sup>b</sup>	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
<b>HBV-dna <math>n</math> (%)</b> $< 400$ kopier/ml $n$ (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
<b>ALAT <math>n</math> (%)</b> Normal ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
<b><math>\geq 2</math> point reduktion i CPT fra <i>baseline</i></b> $n$ (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i CPT-score</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i MELD-score</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> p-værdi ved sammenligning af de kombinerede tenofovirindeholdende arme *versus* entecavirarmen = 0,622,

<sup>b</sup> p-værdi ved sammenligning af de kombinerede tenofovirindeholdende arme *versus* entecavirarmen = 1,000.

#### *Erfaring ud over 48 uger i studie GS-US-174-0108*

På basis af en analyse af personer, der ikke fuldførte/skiftede = svigt, opnåede 50 % (21/42) af forsøgspersonerne, som fik tenofoviridisoproxil, 76 % (28/37) af forsøgspersonerne, som fik emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, og 52 % (11/21) af forsøgspersonerne, som fik entecavir, HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 168.

#### *Erfaring efter 240 uger hos patienter med lamivudin-resistent HBV (studie GS-US-174-0121)*

Virkingen og sikkerheden af 245 mg tenofoviridisoproxil blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindt studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter (n = 280) med kompenseret leversygdom, viræmi (HBV-dna  $\geq$  1.000 IE/ml) og genotype-evidens for lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rtL180M). Kun 5 patienter havde mutationer med relation til adefovirresistens ved *baseline*. 141 voksne forsøgspersoner blev randomiseret til en behandlingsarm med tenofoviridisoproxil, og 139 voksne forsøgspersoner blev randomiseret til en behandlingsarm med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil. Demografien ved *baseline* var sammenlignelig for de to behandlingsarme: Ved *baseline* var 52,5 % af forsøgspersonerne HBeAg-negative, 47,5 % var HBeAg-positive, det gennemsnitlige HBV-dna-niveau var 6,5 log<sub>10</sub> kopier/ml, og det gennemsnitlige ALAT-niveau var 79 E/l.

Efter 240 ugers behandling havde 117 ud af 141 forsøgspersoner (83 %), der var randomiseret til tenofoviridisoproxil, HBV-dna < 400 kopier/ml, og 51 ud af 79 forsøgspersoner (65 %) havde normalisering af ALAT. Efter 240 ugers behandling med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil havde 115 ud af 139 forsøgspersoner (83 %) HBV-dna < 400 kopier/ml, og 59 ud af 83 forsøgspersoner (71 %) havde normalisering af ALAT. Blandt de HBeAg-positive forsøgspersoner, der var randomiseret til tenofoviridisoproxil, oplevede 16 ud af 65 forsøgspersoner (25 %) tab af HBeAg, og 8 ud af 65 forsøgspersoner (12 %) oplevede anti-HBe-serokonversion til og med uge 240. Hos de HBeAg-positive forsøgspersoner, der var randomiseret til emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, oplevede 13 ud af 68 forsøgspersoner (19 %) tab af HBeAg, og 7 ud af 68 forsøgspersoner (10 %) oplevede anti-HBe-serokonversion til og med uge 240. To forsøgspersoner, der var randomiseret til tenofoviridisoproxil, oplevede HBsAg-tab ved uge 240, men ikke serokonversion til anti-HBs. 5 forsøgspersoner, der var randomiseret til emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, oplevede tab af HbsAg, hvoraf 2 ud af disse 5 forsøgspersoner oplevede serokonversion til anti-HBs.

#### *Klinisk resistens*

426 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 250) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 176) patienter, der initialt blev randomiseret til behandling med dobbelt-blind tenofoviridisoproxil og derefter skiftede til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil, blev undersøgt for genotype-ændringer i HBV-polymerase i forhold til *baseline*. Genotype-evalueringer, udført på alle patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) og 384 (n = 2) af tenofoviridisoproxil-monoterapi viste, at der ikke udvikledes mutationer associeret med tenofoviridisoproxil-resistens.

215 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 125) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 90) patienter, der initialt blev randomiseret til behandling med dobbelt-blind adefovirdipivoxil og derefter skiftede til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil, blev undersøgt for genotype-ændringer i HBV-polymerase i forhold til *baseline*. Genotype-evalueringer, udført på alle patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) og 384 (n = 2) af tenofoviridisoproxil-monoterapi viste, at der ikke udvikledes mutationer associeret med tenofoviridisoproxil-resistens.

I studie GS-US-174-0108 fik 45 patienter (herunder 9 patienter med lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*) tenofoviridisoproxil i op til 168 uger. Genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling var tilgængelige for 6/8 patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofoviridisoproxil i disse isolater. Genotypeanalyse blev udført hos 5 forsøgspersoner i tenofoviridisoproxil-armen efter uge 48. Der blev



ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med tenofovirdisoproxil-resistens hos nogen forsøgspersoner.

I studie GS-US-174-0121 fik 141 patienter med lamivudinresistens-substitutioner ved *baseline* tenofovirdisoproxil i op til 240 uger. Kumulativt var der 4 patienter, som oplevede en viræmisk episode (HBV-dna > 400 kopier/ml) på det sidste tidspunkt på tenofovirdisoproxil. Blandt de 4 patienter var sekvensdata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling tilgængelige for 2. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovirdisoproxil i disse isolater.

I et pædiatrisk studie (GS-US-174-0115) fik 52 patienter (herunder 6 patienter med lamivudinresistente mutationer ved *baseline*) indledningsvist blindet tenofovirdisoproxil i op til 72 uger, og derefter skiftede 51/52 patienter over til *open-label* tenofovirdisoproxil (TDF-TDF-gruppen). Genotypeevaluering blev udført for alle patienter i denne gruppe med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 6), uge 72 (n = 5), uge 96 (n = 4), uge 144 (n = 2) samt uge 192 (n = 3). 54 patienter (herunder 2 patienter med lamivudinresistente mutationer ved *baseline*) fik indledningsvist blindet placebobehandling i 72 uger, og 52/54 patienter fik derefter tenofovirdisoproxil (PLB-TDF-gruppen). Genotypeevaluering blev udført for alle patienter i denne gruppe med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 96 (n = 17), uge 144 (n = 7) samt uge 192 (n = 8). Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovirdisoproxil i disse isolater.

I et pædiatrisk studie (GS-US-174-0144) var genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling fra patienter, der fik blindet tenofovirdisoproxil, tilgængelige for 9 ud af 10 patienter ved uge 48, som havde plasma-HBV-dna > 400 kopier/ml. Genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling fra patienter, der skiftede til *open-label* tenofovirdisoproxil, fra blindet tenofovirdisoproxil (TDF-TDF-gruppen) eller fra placebo (PLB-TDF-gruppen) efter mindst 48 ugers blindet behandling, var tilgængelig for 12 ud af 16 patienter ved uge 96, for 4 ud af 6 patienter ved uge 144 og for 4 ud af 4 patienter ved uge 192, som havde plasma-HBV-dna > 400 kopier/ml. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovirdisoproxil i disse isolater ved ugerne 48, 96, 144 eller 192.

#### Pædiatrisk population

*Hiv 1:* I studie GS-US-104-0321 blev 87 hiv 1-inficerede behandlingserfarne patienter i alderen 12 til < 18 år behandlet med tenofovirdisoproxil (n = 45) eller placebo (n = 42) i kombination med et optimeret baggrundsregime (OBR) i 48 uger. På grund af begrænsninger i studiet blev der ikke vist en gavnlige effekt ved tenofovirdisoproxil sammenlignet med placebo baseret på plasma-hiv 1-rna-niveauer ved uge 24. Der forventes imidlertid en gavnlige effekt for den unge population baseret på ekstrapolation af data fra voksne og sammenlignende farmakokinetiske data (se pkt. 5.2).

Hos patienter, som fik behandling med tenofovirdisoproxil eller placebo, var det gennemsnitlige BMD Z-resultat for columna lumbalis ved *baseline* henholdsvis -1,004 og -0,809, og det gennemsnitlige BMD Z-resultat for hele kroppen ved *baseline* var henholdsvis -0,866 og -0,584. De gennemsnitlige ændringer ved uge 48 (afslutning på den dobbeltblinde fase) var -0,215 og -0,165 i BMD Z-resultat for columna lumbalis og -0,254 og -0,179 i BMD Z-resultat for hele kroppen for henholdsvis tenofovirdisoproxil- og placebo-grupperne. Den gennemsnitlige hastighed for stigning i BMD var mindre i tenofovirdisoproxil-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. Ved uge 48 havde 6 unge i tenofovirdisoproxil-gruppen og én ung i placebo-gruppen signifikant tab i BMD i columna lumbalis (defineret som > 4 % tab). Blandt de 28 patienter, der blev behandlet i 96 uger med tenofovirdisoproxil, ændredes BMD Z-resultat med -0,341 for columna lumbalis og med -0,458 for hele kroppen.

I studie GS-US-104-0352 blev 97 behandlingserfarne patienter i alderen 2 til < 12 år med stabil, virologisk suppression på stavudin- eller zidovudin-holdige behandlinger randomiseret til enten at erstatte stavudin eller zidovudin med tenofovirdisoproxil (n = 48) eller at fortsætte med den oprindelige behandling (n = 49) i 48 uger. Ved uge 48 havde 83 % af patienterne i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og 92 % af patienterne i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin hiv-1 RNA-koncentrationer på < 400 kopier/ml. Forskellen i andelen af patienter, der bibeholdte

< 400 kopier/ml ved uge 48, var hovedsageligt påvirket af det højere antal seponeringer i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil. Når manglende data blev ekskluderet, havde 91 % af patienterne i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 94 % af patienterne i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin hiv-1 RNA-koncentrationer på < 400 kopier/ml ved uge 48.

Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos patienter, der fik behandling med tenofoviridisoproxil, eller stavudin eller zidovudin, var det gennemsnitlige BMD Z-resultat -1,034 og -0,498 for columna lumbalis og det gennemsnitlige BMD Z-resultat var henholdsvis -0,471 og -0,386 ved *baseline* for hele kroppen. Gennemsnitlige ændringer ved uge 48 (afslutning af den randomiserede fase) var 0,032 og 0,087 i BMD Z-resultatet for columna lumbalis og -0,184 og -0,027 i BMD Z-resultatet for hele kroppen for henholdsvis gruppen med tenofoviridisoproxil og gruppen med stavudin eller zidovudin. Den gennemsnitlige hastighed for knogleøgning i columna lumbalis ved uge 48 var sammenlignelig mellem behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. Knogleøgning for hele kroppen var mindre i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil sammenlignet med behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. En patient behandlet med tenofoviridisoproxil og ingen patienter behandlet med stavudin eller zidovudin havde signifikant (> 4 %) BMD-tab i columna lumbalis ved uge 48. BMD Z-resultater faldt med -0,012 for columna lumbalis og med -0,338 for hele kroppen hos de 64 patienter, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil i 96 uger. BMD Z-resultat blev ikke justeret for højde og vægt.

I studie GS-US-104-0352 seponerede 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofoviridisoproxil, studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofoviridisoproxil (median eksponering for tenofoviridisoproxil 331 uger).

*Kronisk hepatitis B:* I studie GS-US-174-0115 blev 106 HBeAg-negative og HBeAg-positive patienter i alderen 12 til < 18 år med kronisk HBV-infektion [HBV-dna  $\geq 10^5$  kopier/ml, forhøjet serum-ALAT ( $\geq 2 \times$  ULN) eller en anamnese med forhøjede serum-ALAT-niveauer i løbet af de seneste 24 måneder] behandlet med tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger. Patienterne skulle være behandlingsnaive med hensyn til tenofoviridisoproxil, men kunne have fået interferon-baserede regimer (> 6 måneder før screening) eller anden oral anti-HBV nukleosid/nukleotid-behandling (> 16 uger før screening), der ikke indeholdt tenofoviridisoproxil. Ved uge 72 havde i alt 88 % (46/52) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 0 % (0/54) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml. 74 % (26/35) af patienterne i gruppen med tenofoviridisoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 72, sammenlignet med 31 % (13/42) i placebogruppen. Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var sammenligneligt hos nukleos(t)id-naive (n = 20) og nukleos(t)id-erfarne (n = 32) patienter, herunder lamivudin-resistente patienter (n = 6). 95 % af de nukleos(t)id-naive patienter, 84 % af de nukleos(t)id-erfarne patienter og 83 % af de lamivudin-resistente patienter opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 72. 31 ud af de 32 nukleos(t)id-erfarne patienter havde tidligere erfaring med lamivudin. Ved uge 72 havde 96 % (27/28) af de immunaktive patienter (HBV-dna  $\geq 10^5$  kopier/ml, serum-ALAT > 1,5 x ULN) i gruppen, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil, og 0 % (0/32) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml. 75 % (21/28) af de immunaktive patienter i tenofoviridisoproxil-gruppen havde normal ALAT ved uge 72, sammenlignet med 34 % (11/32) i placebogruppen.

Efter 72 uger med blindet randomiseret behandling kunne hver patient skifte til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil op til uge 192. Efter uge 72 blev virologisk suppression opretholdt hos de patienter, som fik dobbeltblindet tenofoviridisoproxil efterfulgt af *open-label* tenofoviridisoproxil (TDF-TDF-gruppen): 86,5 % (45/52) af patienterne i TDF-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Blandt de patienter, som fik placebo i den dobbeltblinde periode, steg andelen af patienter med HBV-dna < 400 kopier/ml skarpt efter påbegyndelse af behandling med *open-label* tenofoviridisoproxil (PLB-TDF-gruppen): 74,1 % (40/54) af patienterne i PLB-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Andelen af patienter med ALAT-normalisering ved uge 192 i TDF-TDF-gruppen var 75,8 % (25/33) blandt de patienter, som var

HBeAg-positive ved *baseline*, og 100,0 % (2 af 2 patienter) blandt dem, der var HBeAg-negative ved *baseline*. Sammenlignelige procentdele af patienterne i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne (henholdsvis 37,5 % og 41,7 %) oplevede serokonversion til anti-HBe til og med uge 192.

Data vedrørende knoglemineraltæthed (BMD) fra studiet GS-US-174-0115 er opsummeret i tabel 8:

**Tabel 8: Vurdering af knoglemineraltæthed ved *baseline*, uge 72 og uge 192**

	<i>Baseline</i>		Uge 72		Uge 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat <sup>a</sup> for columna lumbalis	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat <sup>a</sup> for columna lumbalis fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat <sup>a</sup> for hele kroppen	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Gennemsnitlig (SD) ændring af BMD Z-resultat <sup>a</sup> for hele kroppen fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Mindst 6 % fald i BMD for columna lumbalis <sup>b</sup>	n/a	n/a	1,9 % (1 patient)	0 %	3,8 % (2 patienter)	3,7 % (2 patienter)
Mindst 6 % fald i BMD for hele kroppen <sup>b</sup>	n/a	n/a	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 patient)
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for columna lumbalis	n/a	n/a	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for hele kroppen	n/a	n/a	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

n/a = not applicable - ikke relevant

<sup>a</sup> BMD Z-resultat ikke justeret for højde og vægt

<sup>b</sup> Primært sikkerhedsendepunkt indtil uge 72

I studie GS-US-174-0144 blev 89 HBeAg-negative og -positive patienter i alderen 2 til < 12 år med kronisk hepatitis B behandlet med 6,5 mg/kg tenofovirdisoproxil op til en maksimal dosis på 245 mg (n = 60) eller placebo (n = 29) en gang dagligt i 48 uger. Forsøgspersonerne skulle være tenofovirdisoproxil-naive, have HBV-dna >10<sup>5</sup> kopier/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> IE/ml) og ALAT på >1,5 × den øvre grænse af normalværdien (ULN) ved screening. Ved uge 48 havde 77 % (46 ud af 60) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og 7 % (2 ud af 29) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml). 66 % (38 ud af 58) af patienterne i gruppen med tenofovirdisoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 48, sammenlignet med 15 % (4 ud af 27) i

placebogruppen. 25 % (14 ud af 56) af patienterne i tenofoviridisoproxil-gruppen og 24 % (7 ud af 29) af patienterne i placebogruppen opnåede HBeAg-serokonversion ved uge 48. Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var sammenligneligt hos behandlingsnaive og behandlingserfarne forsøgspersoner, hvor 76 % (38/50) behandlingsnaive og 80 % (8/10) behandlingserfarne forsøgspersoner opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48. Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var også sammenligneligt hos forsøgspersoner, som var HBeAg-negative sammenlignet med dem, som var HBeAg-positive ved *baseline*, hvor 77 % (43/56) HBeAg-positive og 75,0 % (3/4) HBeAg-negative forsøgspersoner opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48. Fordelingen af HBV-genotyper ved *baseline* var sammenlignelig tenofoviridisoproxil- og placebogruppen imellem. Størstedelen af forsøgspersonerne var enten genotype C (43,8 %) eller D (41,6 %) med en lavere og sammenlignelig hyppighed af genotype A og B (begge 6,7 %). Der var kun 1 forsøgsperson, der var randomiseret til tenofoviridisoproxil-gruppen, der var genotype E ved *baseline*. Generelt var behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil sammenligneligt for genotype A, B, C og E [75-100 % af forsøgspersonerne opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48] med en lavere responsrate hos forsøgspersoner med genotype D-infektion (55 %).

Efter mindst 48 ugers blindet, randomiseret behandling kunne hver forsøgsperson skifte til *open-label* tenofoviridisoproxil-behandling op til uge 192. Efter uge 48 blev virologisk suppression opretholdt for dem, der fik dobbeltblindet tenofoviridisoproxil efterfulgt af *open-label* tenofoviridisoproxil (TDF-TDF-gruppen): 83,3 % (50/60) af forsøgspersonerne i TDF-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 192. Blandt forsøgspersonerne, som fik placebo under den dobbeltblindede periode, steg andelen af forsøgspersoner med HBV-dna < 400 kopier/ml stejl efter behandling med *open-label* TDF (PLB-TDF-gruppen): 62,1 % (18/29) af forsøgspersonerne i PLB-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Andelen af forsøgspersoner med normaliseret ALAT ved uge 192 i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne var henholdsvis 79,3 % og 59,3 % (baseret på centrallaboratoriekriterier). Lignende procentdele af forsøgspersoner i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne (henholdsvis 33,9 % og 34,5 %) havde HBeAg-serokonversion til og med uge 192. Ingen forsøgspersoner i nogen af behandlingsgrupperne havde HBsAg-serokonversion ved uge 192. Behandlingsresponsrater med tenofoviridisoproxil ved uge 192 blev opretholdt for alle genotyper A, B og C (80-100 %) i TDF-TDF-gruppen. Ved uge 192 blev der stadig set en lavere responsrate hos forsøgspersoner med genotype D-infektion (77 %), men med en forbedring sammenlignet med resultaterne ved uge 48 (55 %).

Data vedrørende knoglemineraltæthed (BMD) fra studiet GS-US-174-0144 er opsummeret i tabel 9:

**Tabel 9: Vurdering af knoglemineraltæthed ved *baseline*, uge 48 og uge 192**

	<i>Baseline</i>		Uge 48		Uge 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat for columna lumbalis	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat for columna lumbalis fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat for hele kroppen	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat for hele kroppen fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)

	Baseline		Uge 48		Uge 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Kumulativ incidens $\geq 4\%$ fald i BMD for columna lumbalis <sup>a</sup>	n/a	n/a	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativ incidens $\geq 4\%$ fald i BMD for hele kroppen <sup>a</sup>	n/a	n/a	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for columna lumbalis	n/a	n/a	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for hele kroppen	n/a	n/a	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

n/a = not applicable - ikke relevant

<sup>a</sup> Ingen yderligere forsøgspersoner havde  $\geq 4\%$  fald i BMD efter uge 48

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Viread i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med hiv og kronisk hepatitis B (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tenofoviridisoproxil er et vandopløseligt ester-prodrug, som *in vivo* hurtigt omdannes til tenofovir og formaldehyd.

Tenofovir omdannes intracellulært til tenofovirmonophosphat og til det aktive stof tenofovidiphosphat.

### Absorption

Efter oral administration af tenofoviridisoproxil til hiv-inficerede patienter absorberes tenofoviridisoproxil hurtigt og omdannes til tenofovir. Administration af flere doser af tenofoviridisoproxil sammen med et måltid til hiv-inficerede patienter resulterede i gennemsnitlige værdier (% variationskoefficient) af tenofovir  $C_{max}$ , AUC og  $C_{min}$  på henholdsvis 326 (36,6 %) ng/ml, 3.324 (41,2 %) ng·t/ml og 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maksimale tenofovirkoncentrationer ses i serum inden for 1 time efter dosering i den fastende tilstand og inden for 2 timer efter administration sammen med mad. Den orale biotilgængelighed af tenofovir fra tenofoviridisoproxil var ca. 25 % hos fastende patienter. Administration af tenofoviridisoproxil sammen med et fedtholdigt måltid forstærkede den orale biotilgængelighed med en forøgelse i tenofovir AUC med ca. 40 % og  $C_{max}$  med ca. 14 %. Efter den første dosis tenofoviridisoproxil varierede medianværdien  $C_{max}$  i serum fra 213 til 375 ng/ml hos patienter, der havde indtaget et måltid. Administration af tenofoviridisoproxil sammen med et let måltid havde derimod ingen signifikant indvirkning på tenofovirs farmakokinetik.

### Fordeling

Efter intravenøs administration blev *steady-state* distributionsvolumenet af tenofovir vurderet til at være ca. 800 ml/kg. Efter oral administration af tenofoviridisoproxil fordeles tenofovir til de fleste væv, hvor de højeste koncentrationer forekommer i nyrer, lever og tarmindehold (prækliniske studier). *In vitro*-proteinbinding af tenofovir til plasma- eller serumprotein var under henholdsvis 0,7 og 7,2 % gennem tenofovirs koncentrationsområde 0,01 til 25 µg/ml.

### Biotransformation

*In vitro*-studier har afgjort, at hverken tenofoviridisoproxil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene. Hertil kommer, at ved koncentrationer væsentligt højere (ca. 300 gange) end dem, der sås *in vivo*, hæmmede tenofovir ikke *in vitro*-lægemiddelmetabolisering medieret af en hvilken som helst af de vigtige, humane CYP450-isoformer, der er involveret i lægemiddelbiotransformation (CYP3A4,

CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofovirdisoproxil i en koncentration på 100 µmol/l havde ingen effekt på nogen af CYP450-isoformerne undtagen CYP1A1/2, hvor der sås en lille (6 %), men statistisk signifikant reduktion i metabolismen af CYP1A1/2-substrat. På baggrund af disse data er det usandsynligt, at der skulle forekomme klinisk betydende interaktioner, der involverer tenofovirdisoproxil og lægemidler, der metaboliseres af CYP450.

#### Elimination

Tenofovir udskilles primært af nyrene ved både filtrering og et aktivt tubulært transportsystem, hvor ca. 70-80 % af dosen udskilles uomdannet i urinen efter intravenøs administration. Total clearance er beregnet til at være ca. 230 ml/t/kg (ca. 300 ml/min). Renal clearance er beregnet til at være ca. 160 ml/t/kg (ca. 210 ml/min), hvilket er over den glomerulære filtreringshastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekretion udgør en vigtig del af eliminationen af tenofovir. Efter oral administration er den terminale halveringstid af tenofovir ca. 12 til 18 timer.

Studier har vist, at tenofovir secerneret aktivt tubulært af human organisk aniontransporter (hOAT) 1 og 3 ind i de proksimale tubulusceller (influx) og ud i urinen (efflux) af det multidrug-resistente protein 4 (MRP 4).

#### Linearitet/non-linearitet

Tenofovirs farmakokinetik var uafhængig af tenofovirdisoproxil-dosis gennem dosisområdet 75-600 mg og påvirkedes ikke af gentagen dosering på noget som helst dosisniveau.

#### Køn

Begrænset materiale om tenofovirs farmakokinetik hos kvinder angiver ingen større kønseffekt.

#### Etnisk oprindelse

Farmakokinetik er ikke blevet specifikt undersøgt hos forskellige etniske grupper.

#### Pædiatrisk population

Tenofovir *steady-state* farmakokinetik blev evalueret hos 8 hiv 1-inficerede unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kropsvægt  $\geq 35$  kg og hos 23 hiv 1-inficerede børn i alderen 2 til < 12 år (se tabel 10 nedenfor). Den tenofovir-eksponering, der blev opnået hos disse pædiatriske patienter, som fik daglige orale doser på 245 mg tenofovirdisoproxil eller 6,5 mg/kg kropsvægt tenofovirdisoproxil op til en maksimal dosis på 245 mg svarede til de eksponeringer, der blev opnået hos voksne, som fik 245 mg tenofovirdisoproxil en gang daglig.

**Tabel 10: Tenofovirs gennemsnitlige ( $\pm$  SD) farmakokinetiske parametre efter aldersgruppe for pædiatriske patienter**

Dosis og formulering	245 mg fillovertrukket tablet 12 til < 18 år (n = 8)	6,5 mg/kg granulat 2 til < 12 år (n = 23)
$C_{max}$ (µg/ml)	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
$AUC_{tau}$ (µg·t/ml)	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

*Kronisk hepatitis B: Steady-state* tenofovir-eksponering hos HBV-inficerede unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) i behandling med en oral, daglig dosis tenofovirdisoproxil på 245 mg var sammenlignelig med eksponeringer opnået hos voksne i behandling med tenofovirdisoproxil 245 mg en gang dagligt.

Tenofovir-eksponeringen hos HBV-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i behandling med en oral, daglig dosis tenofovirdisoproxil på 6,5 mg/kg af kropsvægten (tablet eller granulat) op til en maksimal dosis på 245 mg var sammenlignelig med de eksponeringer, der blev opnået hos hiv 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i behandling med tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg en gang dagligt op til en maksimal dosis tenofovirdisoproxil på 245 mg.

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier hos børn under 2 år.

### Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetiske parametre af tenofovir blev bestemt efter administration af en enkelt dosis af 245 mg tenofovirdisoproxil til 40 voksne patienter uden hiv-infektion, uden HBV-infektion med forskellige grader af nedsat nyrefunktion defineret i henhold til kreatininclearance (CrCl) ved *baseline* (normal nyrefunktion med CrCl > 80 ml/min; let nedsat nyrefunktion med CrCl = 50-79 ml/min; moderat nedsat nyrefunktion med CrCl = 30-49 ml/min og svært nedsat nyrefunktion med CrCl = 10-29 ml/min). Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion steg den gennemsnitlige (% variationskoefficient) eksponering af tenofovir fra 2.185 (12 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med CrCl > 80 ml/min til henholdsvis 3.064 (30 %) ng·t/ml, 6.009 (42 %) ng·t/ml og 15.985 (45 %) ng·t/ml hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Tenofovirs farmakokinetik hos voksne ikke-hæmodialyse-patienter med kreatininclearance < 10 ml/min og hos patienter med ESRD kontrolleret af peritonealdialyse eller andre former for dialyse er ikke blevet undersøgt.

Tenofovirs farmakokinetik hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt. Der foreligger ingen data for dosisbefalinger (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Nedsat leverfunktion

En enkelt dosis af 245 mg tenofovirdisoproxil blev administreret til voksne patienter uden hiv-infektion, uden HBV-infektion med forskellige grader af nedsat leverfunktion defineret i henhold til Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikationen. Der skete ingen betydelig ændring i tenofovirs farmakokinetik hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis hos disse personer. De gennemsnitlige (% variationskoefficient) tenofovir  $C_{max}$ - og  $AUC_{0-\infty}$ -værdier var henholdsvis 223 (34,8 %) ng/ml og 2.050 (50,8 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med normal leverfunktion sammenlignet med 289 (46,0 %) ng/ml og 2.310 (43,5 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion og 305 (24,8 %) ng/ml og 2.740 (44,0 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion.

### Intracellulær farmakokinetik

I ikke-proliferende mononukleære celler i humant perifert blod (PBMC'er) konstateredes det, at tenofovirdiphosphats halveringstid var ca. 50 timer, hvorimod halveringstiden i phytohemagglutinin-stimulerede PBMC'er var ca. 10 timer.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De non-kliniske studier af sikkerhedsfarmakologi viser ingen særlig risiko for mennesker. Resultater fra toksicitetsstudier efter gentagne doser hos rotter, hunde og aber ved eksponeringsniveauer højere end eller lig med kliniske eksponeringsniveauer og med mulig klinisk relevans omfatter nyre- og knogletoksicitet og et fald i serum-phosphat-koncentrationen. Knogletoksicitet blev diagnosticeret som osteomalaci (aber) og nedsat knoglemineralitet (BMD) (rotter og hunde). Knogletoksicitet hos unge voksne rotter og hunde forekom ved eksponeringer  $\geq 5$  gange eksponeringen hos pædiatriske eller voksne patienter; knogletoksicitet forekom hos unge inficerede aber ved meget høje eksponeringer efter subkutan dosering ( $\geq 40$  gange eksponeringen hos patienter). Fund ved studier med rotter og aber viste, at der var en stofrelateret reduktion i den intestinale absorption af phosphat med potentiel, sekundær reduktion af BMD.

Genotoksicitetsstudier viste positive resultater i *in vitro*-muselymfomanalysen, uklare resultater for en af de stammer, der blev anvendt i Ames-testen, og svagt positive resultater i UDS-testen i primære rottehepatocytter. Resultaterne var imidlertid negative i en *in vivo*-mikronukleusanalyse med museknoglemarv.

Orale carcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste kun en lav forekomst af duodenaltumorer ved en ekstremt høj dosis givet til mus. Disse tumorer har sandsynligvis ingen relevans for mennesker.

Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofovirdisoproxil reducerede imidlertid

afkommets levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

#### Miljørisikovurdering

Det aktive stof tenofoviridisoproxil og dets primære omdannelsesprodukter er persistente i miljøet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### *Tabletter*

Croscarmellosematrik  
Lactosemonohydrat  
Magnesiumstearat (E572)  
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Stivelse, prægelatineret

#### *Overtræk*

Glyceroltriacetat (E1518)  
Hypromellose (E464)  
Lactosemonohydrat  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-tabletbeholder med børnesikret lukke af polypropylen indeholdende 30 filmovertrukne tabletter sammen med silicagel-tørremiddel.

Fås i pakninger, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter og pakninger, der indeholder 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland



**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/01/200/004

EU/1/01/200/005

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. februar 2002

Dato for seneste fornyelse: 14. december 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om Viread findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viread 163 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 163 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
Hver tablet indeholder 104 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Hvide, runde, filmovertrukne tabletter, der måler 10,7 mm diameter og er præget med „GSI“ på den ene side og „200“ på den anden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### *Hiv 1-infektion*

Viread 163 mg filmovertrukne tabletter er indiceret i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv 1-inficerede, pædiatriske patienter med NRTI-resistens eller toksiciteter, der udelukker brugen af førstevalgsbehandling, i alderen 6 til < 12 år, der vejer mellem 22 kg og under 28 kg.

Valget af Viread som behandlingsform til tidligere antiretroviral-behandlede patienter med hiv 1-infektion skal baseres på individuel testning af patienternes virusresistens og/eller deres behandlingsanamnese.

#### *Hepatitis B-infektion*

Viread 163 mg filmovertrukne tabletter er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos pædiatriske patienter i alderen 6 til < 12 år, der vejer mellem 22 kg og under 28 kg med:

- kompenseret leversygdom og tegn på immunaktiv sygdom, dvs. aktiv viral replikation og vedvarende forhøjede ALAT-niveauer i serum eller histologiske tegn på moderat til svær inflammation og/eller fibrose. Med hensyn til beslutning om initiering af behandling af pædiatriske patienter se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion og/eller behandling af kronisk hepatitis B.

#### Dosering

#### *Hiv 1 og kronisk hepatitis B*

Den anbefalede dosis til behandling af hiv 1-infektion og kronisk hepatitis B hos pædiatriske patienter i alderen 6 til < 12 år, der vejer mellem 22 kg og < 28 kg, og som er i stand til at sluge filmovertrukne tabletter, er én 163 mg tablet en gang dagligt taget oralt sammen med mad.

Se Produktresuméet for Viread 123 mg og 204 mg filmovertrukne tabletter til behandling af hiv 1-infektion og kronisk hepatitis B hos pædiatriske patienter i alderen 6 til < 12 år, der vejer hhv. mellem 17 kg og < 22 kg og mellem 28 kg og < 35 kg.

Viread fås også som 33 mg/g granulat til behandling af hiv 1-infektion og kronisk hepatitis B hos pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år, der vejer < 17 kg, eller som ikke er i stand til at sluge filmovertrukne tabletter. Se Produktresuméet for Viread 33 mg/g granulat.

Beslutningen om behandling af pædiatriske patienter skal ske på baggrund af omhyggelige overvejelser af den individuelle patients behov og i betragtning af aktuelle retningslinjer for behandling af pædiatriske patienter, herunder værdien af histologiske oplysninger ved *baseline*. Fordelene ved langvarig virologisk suppression med fortsat behandling skal opvejes mod risikoen ved langvarig behandling, herunder udvikling af resistent hepatitis b-virus og usikkerhederne i forbindelse med virkningen på knogle- og nyretoksicitet ved langvarig behandling (se pkt. 4.4).

Serum-ALAT skal være vedvarende forhøjet i mindst 6 måneder forud for behandling af pædiatriske patienter med kompenseret leversygdom, der skyldes HBeAg-positiv kronisk hepatitis B og i mindst 12 måneder hos patienter med HBeAg-negativ sygdom.

#### Behandlingens varighed for pædiatriske patienter med kronisk hepatitis B

Behandlingens optimale varighed er ukendt. Seponering af behandlingen kan overvejes som følger:

- Hos HBeAg-positiv patienter uden levercirrose bør behandlingen administreres i mindst 12 måneder efter HBe-serokonversion (tab af HBeAg og tab af HBV-dna med anti-HBe-påvisning i to på hinanden følgende serumprøver med mindst 3-6 måneders mellemrum) er bekræftet eller indtil HBs-serokonversion eller der er manglende virkning (se pkt. 4.4). Serum-ALAT- og HBV-dna-niveauer bør følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen for at kunne påvise et eventuelt sent virologisk tilbagefald.
- Hos HBeAg-negative patienter uden levercirrose bør behandlingen administreres mindst indtil HBs-serokonversion, eller indtil der er tegn på manglende virkning. Seponering af behandlingen kan også overvejes, når der er opnået stabil virologisk suppression (dvs. i mindst 3 år), så længe serum-ALAT- og HBV-dna-niveauer følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen for at kunne påvise et eventuelt sent virologisk tilbagefald. Ved langvarig behandling i mere end 2 år tilrådes regelmæssig revurdering for at bekræfte, at det fortsat er hensigtsmæssigt for patienten at fortsætte den valgte behandling.

#### *Manglende dosis*

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Viread i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Viread sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Viread i mere end 12 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Viread, skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Viread, skal patienten ikke tage en ny dosis.

#### Særlige populationer

##### *Nedsat nyrefunktion*

Anvendelsen af tenofovirdisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

##### *Nedsat leverfunktion*

Justering af dosis er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hvis Viread 163 mg filmovertrukne tabletter seponeres hos patienter med samtidig hiv-infektion og hepatitis B-virus (HBV), skal disse patienter monitoreres tæt for tegn på eksacerbation af hepatitis (se pkt. 4.4).

#### *Pædiatrisk population*

Tenofovirdisoproxils sikkerhed og virkning hos hiv 1-inficerede børn eller børn med kronisk hepatitis B under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Viread 163 mg filmovertrukne tabletter skal tages oralt en gang dagligt sammen med mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

Alle HBV-inficerede patienter bør tilbydes hiv-antistof test før start af behandlingen med tenofovirdisoproxil (se *Samtidig infektion med hiv 1 og hepatitis B* nedenfor).

#### *Hepatitis B*

Patienterne skal underrettes om, at det ikke er påvist, at tenofovirdisoproxil forebygger risikoen for overførsel af HBV til andre ved seksuel kontakt eller kontaminering af blod. Der skal fortsat anvendes hensigtsmæssige forsigtighedsregler.

#### Samtidig administration af andre lægemidler

- Viread bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.
- Viread bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil.
- Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

#### Trestofsbehandling med nukleosider/nukleotider

Hos hiv-patienter er der rapporteret om høj forekomst af manglende virologisk virkning og om resistensudvikling, begge på et tidligt tidspunkt, når tenofovirdisoproxil blev kombineret med lamivudin og abacavir eller med lamivudin og didanosin, der blev administreret en gang dagligt.

#### Påvirkning af nyrer og knogler hos den voksne population

##### *Påvirkning af nyrer*

Tenofovir elimineres primært via nyrerne. Der er rapporteret nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin, hypofosfatæmi og proksimal tubulopati (herunder Fanconis syndrom) ved brug af tenofovirdisoproxil i klinisk praksis (se pkt. 4.8).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Tenofovirs renale sikkerhed er kun blevet undersøgt i et meget begrænset omfang hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 80 ml/min).

##### *Påvirkning af knogler*

Knogleabnormiteter såsom osteomalaci, der kan manifestere sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter, og som i sjældne tilfælde kan medvirke til frakturer, kan forekomme i forbindelse med proksimal renal tubulopati induceret af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.8).

Fald i knoglemineraltæthed (BMD) er blevet observeret med tenofovirdisoproxil i randomiserede kontrollerede, kliniske studier med en varighed op til 144 uger hos hiv- eller HBV-inficerede patienter (se pkt. 4.8 og 5.1). Disse fald i BMD blev generelt forbedret efter behandlingsophør.

I andre studier (prospektive studier og tværsnitstudier) sås de mest udtalte reduktioner i BMD hos patienter, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil som del af et regime indeholdende en boostet proteasehæmmer. I betragtning af knogleabnormiteter forbundet med tenofoviridisoproxil og begrænsningerne af langtidsdata vedrørende tenofoviridisoproxils virkning på knoglesundhed og frakturrisiko, bør alternative behandlingsregimer generelt overvejes til patienter med osteoporose eller med tidligere knoglefrakturer.

Hvis der er formodning om knogleabnormiteter, eller disse påvises, skal relevant konsultation foretages.

#### Påvirkning af nyrer og knogler hos den pædiatriske population

Der er usikkerheder i forbindelse med virkningen af langvarig behandling på knogle- og nyretoksicitet. Desuden kan reversibiliteten af nyretoksicitet ikke helt sikres. Derfor anbefales en multidisciplinær fremgangsmåde for på tilstrækkelig vis at afveje balancen mellem risici og fordele ved behandlingen for hver enkelt patient, bestemme hensigtsmæssig monitorering i løbet af behandlingen (herunder en beslutning om at seponere behandlingen) og overveje behovet for tilskud.

#### *Påvirkning af nyrer*

Nyrebevirkninger i overensstemmelse med proximal renal tubulopati er blevet rapporteret hos hiv-inficerede, pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i det kliniske studie GS-US-104-0352 (se pkt. 4.8 og 5.1).

#### *Nyremonitorering*

Det anbefales, at man bedømmer nyrefunktionen (kreatininclearance og serumphosphat) hos alle patienter forud for initiering af behandlingen med tenofoviridisoproxil og den skal monitoreres efter to til fire ugers behandling, efter tre måneders behandling og derefter hver tredje til sjette måned hos patienter uden renale risikofaktorer. Hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion er hyppigere monitorering af nyrefunktionen nødvendig.

#### *Nyrebehandling*

Hvis serumphosphat bekræftes til at være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos pædiatriske patienter, der får tenofoviridisoproxil, skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentration i blodet samt uringlucose-koncentration (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis der er formodning om nyreabnormiteter, eller disse påvises, skal konsultation med en nefrolog foretages for at overveje at seponere behandlingen med tenofoviridisoproxil. Det bør også overvejes at seponere behandlingen med tenofoviridisoproxil i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager.

#### *Samtidig administration og risiko for nyretoksicitet*

Brug af tenofoviridisoproxil bør undgås med samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel (f.eks. aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2). Hvis samtidig brug af tenofoviridisoproxil og nefrotoksiske lægemidler er uundgåelig, skal nyrefunktionen monitoreres ugentligt.

Hos patienter i behandling med tenofoviridisoproxil med risikofaktorer for renal dysfunktion er der blevet rapporteret tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af højdosisbehandling med non-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og behandling med flere NSAID'er. Hvis tenofoviridisoproxil administreres sammen med et NSAID, skal nyrefunktionen monitoreres på tilstrækkelig vis.

En større risiko for nedsat nyrefunktion er blevet rapporteret hos patienter, der fik tenofoviridisoproxil i kombination med en ritonavir- eller cobicistat-boostet proteasehæmmer. Nøje monitorering af nyrefunktionen er påkrævet hos disse patienter (se pkt. 4.5). Hos patienter med renale risikofaktorer skal administration af tenofoviridisoproxil sammen med en boostet proteasehæmmer evalueres nøje.

Tenofoviridisoproxil er ikke klinisk vurderet hos patienter, der får lægemidler, som udskilles via det samme renale system, herunder transportproteinerne *human organic anion transporter* (hOAT) 1 og 3

eller MRP 4 (f.eks. cidofovir, et lægemiddel, der er kendt for at virke nefrotoksisk). Disse renale transportproteiner (hOAT1) kan være ansvarlige for tubulær sekretion og til dels for renal elimination af tenofovir og cidofovir. Farmakokinetikken af disse lægemidler, som udskilles via det samme renale system, herunder transportproteinerne (hOAT) 1 og 3 eller MRP 4, kan derfor forandre sig, hvis de administreres samtidig. Medmindre det er klart nødvendigt, anbefales samtidig brug af disse lægemidler, som udskilles via samme renale system, ikke, men hvis samtidig brug er uundgåelig, bør nyrefunktionen monitoreres en gang om ugen (se pkt. 4.5).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Anvendelsen af tenofovirdisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Tenofovirdisoproxil bør ikke initieres til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, og bør seponeres hos pædiatriske patienter, som udvikler nedsat nyrefunktion i løbet af behandlingen med tenofovirdisoproxil.

#### *Påvirkning af knogler*

Viread kan forårsage en reduktion i BMD. Virkningerne af ændringer i BMD associeret med tenofovirdisoproxil på knoglesundheden på længere sigt og fremtidig frakturrisiko er uvis (se pkt. 5.1).

Hvis knogleabnormiteter påvises eller mistænkes hos pædiatriske patienter, skal konsultation med en endokrinolog og/eller en nefrolog foretages.

#### Leversygdom

Tenofovir og tenofovirdisoproxil metaboliseres ikke af leverenzymmer. Der er udført et farmakokinetisk studie hos voksne patienter uden hiv-infektion med forskellige grader af nedsat leverfunktion. Der blev ikke observeret nogen signifikant farmakokinetisk ændring hos disse patienter (se pkt. 5.2).

#### *Hepatitis-eksacerbationer*

*Opblussen under behandlingen:* Spontan eksacerbation af kronisk hepatitis B er relativt almindeligt og karakteriseret af forbigående stigninger i serum-ALAT. Efter opstart af antiviral behandling kan serum-ALAT stige hos nogle patienter (se pkt. 4.8). Hos patienter med kompenseret leversygdom er disse stigninger i serum-ALAT generelt hverken ledsaget af en stigning i serum-bilirubin-koncentrationen eller af hepatisk dekomensation. Patienter med levercirrose kan have større risiko for hepatisk dekomensation efter hepatitis-eksacerbation og skal derfor monitoreres tæt under behandlingen.

*Opblussen efter seponering af behandlingen:* Akut hepatitis-eksacerbation er også blevet rapporteret hos patienter efter seponering af hepatitis B-behandlingen. En eksacerbation efter behandlingen er normalt forbundet med stigning i HBV-dna, og størstedelen af tilfældene forekommer at være selvbegrænsende. Der er imidlertid blevet rapporteret om alvorlige eksacerbationer, herunder dødsfald. Leverfunktionen bør monitoreres i regelmæssige intervaller, både med klinisk kontrol og laboratoriekontroller, i mindst 6 måneder efter seponering af hepatitis B behandlingen. Genoptagelse af hepatitis B-behandlingen kan om relevant være nødvendig. Behandlingen bør ikke seponeres hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose, da eksacerbation efter behandlingen kan føre til hepatisk dekomensation.

En opblussen af leversygdommen er særligt alvorlig og nogle gange letal hos patienter med dekomenseret leversygdom.

*Samtidig infektion med hepatitis C eller D:* Der findes ingen data om virkningen af tenofovir hos patienter med samtidig infektion med hepatitis C- eller D-virus.

*Samtidig infektion med hiv 1 og hepatitis B:* På grund af risikoen for udvikling af hiv-resistens skal tenofovirdisoproxil kun anvendes som en del af en passende, antiretroviral kombinationsbehandling hos patienter med samtidig hiv/HBV-infektion. Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART) og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardprocedurer. Hvis der er tegn på, at leversygdommen forværres hos sådanne

patienter, skal man overveje at seponere eller foretage et ophold i behandlingen. Det skal imidlertid bemærkes, at stigninger i ALAT kan være en del af HBV-clearance under behandling med tenofovir, se *Hepatitis-eksacerbationer* ovenfor.

#### Brug sammen med visse antivirale lægemidler mod hepatitis C

Det er vist, at samtidig administration af tenofovirdisoproxil og ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir øger plasmakoncentrationen af tenofovir, især ved brug af en hiv-behandling, der indeholder tenofovirdisoproxil og en farmakokinetisk booster (ritonavir eller cobicistat). Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og en farmakokinetisk booster er ikke klarlagt. De potentielle risici og fordele ved samtidig administration af ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og tenofovirdisoproxil i kombination med en boostet hiv-proteasehæmmer (f.eks. atazanavir eller darunavir) skal overvejes, især hos patienter med øget risiko for renal dysfunktion. Patienter, der får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir sammen med tenofovirdisoproxil og en boostet hiv-proteasehæmmer bør overvåges for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil.

#### Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtstigning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

#### Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad, dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanalogue *in utero* og/eller postnalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

#### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

#### Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body

Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

### Hjælpstoffer

Viread 163 mg filmovertrukne tabletter indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

På basis af resultaterne af *in vitro*-studier og tenofovirs kendte eliminationsvej er risikoen for CYP450-medierede interaktioner, hvor tenofovir er involveret sammen med andre lægemidler, lav.

### Samtidig brug anbefales ikke

Viread bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.

Viread bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil.

### *Didanosin*

Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4 og tabel 1).

### *Lægemidler, som udskilles gennem nyrerne*

Da tenofovir primært udskilles gennem nyrerne, kan administration af tenofovirdisoproxil samtidig med lægemidler, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær secernering via transportproteinerne hOAT 1, hOAT 3 eller MRP 4 (f.eks. cidofovir), øge serumkoncentrationerne af tenofovir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.

Brug af tenofovirdisoproxil bør undgås ved samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel. Eksempler herpå omfatter, men er ikke begrænsede til, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Da tacrolimus kan påvirke nyrefunktionen, anbefales tæt monitorering, når det administreres samtidigt med tenofovirdisoproxil.

### Andre interaktioner

Interaktioner mellem tenofovirdisoproxil og andre lægemidler ses i tabel 1 nedenfor (stigning er angivet som „↑“, fald som „↓“, ingen ændring som „↔“, to gange dagligt som „b.i.d.“, en gang dagligt som „q.d.“).



**Tabel 1: Interaktioner mellem tenofovirdisoproxil og andre lægemidler**

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale lægemidler</b>		
<b>Proteasehæmmere</b>		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % $C_{max}$ : ↓ 28 % $C_{min}$ : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % $C_{max}$ : ↑ 34 % $C_{min}$ : ↑ 29 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Lopinavir/ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ingen signifikant virkning på de farmakokinetiske parametre for lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↑ 51 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Darunavir/ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Ingen signifikant virkning på de farmakokinetiske parametre for darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % $C_{min}$ : ↑ 37 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
<b>NRTier</b>		
Didanosin	Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60 % stigning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).  Øget systemisk eksponering for didanosin kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin ved en dosis på 400 mg dagligt er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forhøjer niveauet af phosphoryleret (dvs. aktiv) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofovirdisoproxil er blevet sat i forbindelse med rapporter om en høj forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion.
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	Tenofovir-disoproxil bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoxil (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
<b>Antivirale midler mod hepatitis C-virus</b>		
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>	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C <sub>max</sub> : ↑ 68 % C <sub>min</sub> : ↑ 118 %  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42 %  Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63 %  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45 %  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47 % C <sub>min</sub> : ↑ 47 %	Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.  Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<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>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C<sub>max</sub>: ↑ 64 % C<sub>min</sub>: ↑ 59 %</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<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>	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan medføre forstærkede bivirkninger af tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<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>	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Dolutegravir AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C <sub>max</sub> : ↑ 61 % C <sub>min</sub> : ↑ 115 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

<b>Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)</b>	<b>Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil</b>
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % C<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>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<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>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42 % C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>



Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<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>	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<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>	Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz forventes at reducere plasmakonzentrationen af velpatasvir. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz-indeholdende regimer frarådes.

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<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>	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxicilaprevir: 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>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 48 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger.</p> <p>Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (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> : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.

<sup>1</sup> Data genereret ved samtidig dosering af ledipasvir/sofosbuvir. Forskudt administration (12 timers mellemrum) gav tilsvarende resultater.

<sup>2</sup> Den primære cirkulerende sofosbuvirmetabolit.

<sup>3</sup> Studiet blev udført med yderligere voxilaprevir 100 mg for at opnå de forventede voxilaprevir-eksponeringer hos HCV-inficerede patienter.

#### Studier, der blev udført med andre lægemidler

Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofovirdisoproxil blev administreret sammen med emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir-boostet), methadon, ribavirin, rifampicin, tacrolimus eller hormonantikonceptionsmidlet norgestimater/ethinylestradiol.

Tenofovirdisoproxil skal tages sammen med mad, da mad forbedrer tenofovirs biotilgængelighed (se pkt. 5.2).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 graviditetsudfald) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med tenofovirdisoproxil. Dyrestudier indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis det er indiceret, kan anvendelse af tenofovirdisoproxil overvejes under graviditet.

I litteraturen er eksponering for tenofovirdisoproxil i graviditetens tredje trimester blevet påvist at reducere risikoen for transmission af HBV fra moder til barn, hvis tenofovirdisoproxil gives til mødre i tillæg til hepatitis-B immunglobulin og hepatitis-B vaccine til spædbørn.

I tre kontrollerede kliniske forsøg fik i alt 327 gravide kvinder med kronisk HBV-infektion administreret tenofovirdisoproxil (245 mg) en gang dagligt fra graviditetsuge 28 til 32 frem til 1-2 måneder efter fødslen. Kvinderne og deres spædbørn blev fulgt i op til 12 måneder efter fødslen. Der er ikke fremkommet nogen sikkerhedssignaler fra disse data.

### Amning

Hvis den nyfødte behandles tilstrækkeligt for forebyggelse af hepatitis B ved fødslen, kan en mor med hepatitis B generelt amme sit spædbarn.

Tenofovir udskilles i human mælk i meget lave mængder og eksponering af spædbørn gennem modermælk anses som ubetydelig. Selvom langtidsdataene er begrænsede, er der ikke rapporteret nogen bivirkninger hos ammede spædbørn, og HBV-inficerede mødre, der tager tenofovirdisoproxil kan amme.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede mødre undlader at amme deres spædbørn.

#### Fertilitet

Der er begrænsede kliniske data hvad angår virkningen af tenofovirdisoproxil på fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen skadelige virkninger af tenofovirdisoproxil på fertiliteten.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør dog underrettes om, at svimmelhed er blevet indberettet som en bivirkning under behandling med tenofovirdisoproxil.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofil

*Hiv 1 og hepatitis B:* Hos patienter, der behandles med tenofovirdisoproxil, er der rapporteret sjældne tilfælde af nedsat nyrefunktion, nyresvigt og ikke almindeligt forekommende hændelser af proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom), som nogle gange kan medføre knogleabnormiteter (i sjældne tilfælde er det rapporteret som medvirkende årsag til frakturer). Nyrefunktionen bør monitoreres hos patienter, som får Viread (se pkt. 4.4).

*Hiv 1:* Ca. 1/3 af patienterne kan forventes at få bivirkninger i forbindelse med behandling med tenofovirdisoproxil i kombination med andre antiretrovirale midler. Disse bivirkninger er som regel lette til moderate gastrointestinale symptomer. Ca. 1 % af de tenofovirdisoproxil-behandlede voksne patienter seponerede behandlingen på grund af gastrointestinale symptomer.

*Hepatitis B:* Ca. 1/4 af patienterne kan forventes at få bivirkninger i forbindelse med behandling med tenofovirdisoproxil; de fleste af dem er lette. I kliniske studier med HBV-inficerede patienter, var den hyppigst forekommende bivirkning med tenofovirdisoproxil kvalme (5,4 %).

Der er rapporteret akut hepatitis-eksacerbation, både under behandling og efter seponering af hepatitis B-behandling (se pkt. 4.4).

#### Resumé af bivirkninger i tabelform

*Kliniske studier, hiv 1:* Vurderingen af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil er baseret på sikkerhedsdata fra kliniske studier og erfaringer efter markedsføring. Alle bivirkninger vises i tabel 2.

Vurderingen af bivirkninger med data fra kliniske studier med hiv 1-inficerede patienter er baseret på erfaringer fra to studier, hvor 653 behandlingserfarne voksne patienter fik behandling med tenofovirdisoproxil (n = 443) eller placebo (n = 210) i kombination med andre antiretrovirale lægemidler i 24 uger, og ligeledes fra et dobbeltblindt, sammenlignende, kontrolleret studie, hvor 600 behandlingsnaive voksne patienter fik behandling med 245 mg tenofovirdisoproxil (n = 299) eller stavudin (n = 301) i kombination med lamivudin og efavirenz i 144 uger.

*Kliniske studier, hepatitis B:* Vurdering af bivirkningsdata fra kliniske studier med HBV-patienter er primært baseret på erfaringer fra to dobbeltblinde, sammenlignende, kontrollerede studier, hvor 641 voksne patienter med kronisk hepatitis B og kompenseret leversygdom blev behandlet med 245 mg tenofovirdisoproxil dagligt (n = 426) eller 10 mg adefovirdipivoxil dagligt (n = 215) i 48 uger. De bivirkninger, der blev observeret ved fortsat behandling i 384 uger, var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for tenofovirdisoproxil. Efter en indledende reduktion på ca. -4,9 ml/min (ved

anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) eller -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ved anvendelse af modification of diet in renal disease [MDRD]-ligningen) efter de første 4 ugers behandling var hastigheden af den årlige reduktion i nyrefunktionen efter *baseline*, der blev rapporteret hos patienter behandlet med tenofoviridisoproxil, -1,41 ml/min pr. år (ved anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) og -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pr. år (ved anvendelse af MDRD-ligningen).

*Patienter med dekompenaseret leversygdom:* Sikkerhedsprofilen for tenofoviridisoproxil hos patienter med dekompenaseret leversygdom blev vurderet i et dobbeltblindt, aktivt kontrolleret studie (GS-US-174-0108), hvor voksne patienter fik behandling med tenofoviridisoproxil (n=45) eller emtricitabin plus tenofoviridisoproxil (n=45) eller entecavir (n=22) i 48 uger.

I behandlingsarmen med tenofoviridisoproxil seponerede 7 % af patienterne behandlingen på grund af en bivirkning, 9 % af patienterne fik bekræftet forhøjelse i serumkreatinin på  $\geq 0,5$  mg/dl eller bekræftet serumphosphat på  $< 2$  mg/dl til og med uge 48. Der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem de kombinerede tenofovirarme og armen med entecavir. Efter 168 uger oplevede 16 % (7/45) i tenofoviridisoproxil-gruppen, 4 % (2/45) i emtricitabin plus tenofoviridisoproxil-gruppen og 14 % (3/22) i entecavir-gruppen tolerabilitetssvigt. 13 % (6/45) i tenofoviridisoproxil-gruppen, 13 % (6/45) i emtricitabin plus tenofoviridisoproxil-gruppen og 9 % (2/22) i entecavir-gruppen havde en bekræftet stigning i serumkreatinin på  $\geq 0,5$  mg/dl eller bekræftet serumphosphat på  $< 2$  mg/dl.

Ved uge 168 var hyppigheden af dødsfald i denne population af patienter med dekompenaseret leversygdom 13 % (6/45) i tenofoviridisoproxil-gruppen, 11 % (5/45) i emtricitabin plus tenofoviridisoproxil-gruppen og 14 % (3/22) i entecavir-gruppen. Hyppigheden af hepatocellulært karcinom var 18 % (8/45) i tenofoviridisoproxil-gruppen, 7 % (3/45) i emtricitabin plus tenofoviridisoproxil-gruppen og 9 % (2/22) i entecavir-gruppen.

Forsøgspersoner med en høj CPT-score ved *baseline* havde en større risiko for at udvikle alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4).

*Patienter med lamivudin-resistent kronisk hepatitis B:* Der blev ikke identificeret nye bivirkninger af tenofoviridisoproxil i et randomiseret, dobbeltblindt studie (GS-US-174-0121), hvor 280 lamivudin-resistente patienter fik tenofoviridisoproxil (n = 141) eller emtricitabin/tenofoviridisoproxil (n = 139) i 240 uger.

Bivirkninger med mistænkt (eller i det mindste en mulig) forbindelse med behandling er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) eller sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ).

**Tabel 2: Resumé af bivirkninger forbundet med tenofoviridisoproxil baseret på erfaringer fra kliniske studier og efter markedsføring**

Hyppighed	Tenofoviridisoproxil
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Meget almindelig:	hypofosfatæmi <sup>1</sup>
Ikke almindelig:	hypokaliæmi <sup>1</sup>
Sjælden:	laktatacidose
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig:	svimmelhed
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig:	diarré, opkastning, kvalme
Almindelig:	flatulens
Ikke almindelig:	pancreatitis
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Almindelig:	forhøjede aminotransferaser
Sjælden:	steatosis hepatis, hepatitis

Hyppighed	Tenofovirdisoproxil
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Meget almindelig:	udslæt
Sjælden:	angioødem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Almindelig	fald i knoglemineraltæthed <sup>3</sup>
Ikke almindelig:	rabdomyolyse <sup>1</sup> , muskelsvækkelse <sup>1</sup>
Sjælden:	osteomalaci (manifesterer sig som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) <sup>1, 2</sup> , myopati <sup>1</sup>
<i>Nyrer og urinveje:</i>	
Ikke almindelig:	øget kreatinin, proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom)
Sjælden:	akut nyresvigt, nyresvigt, akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis) <sup>2</sup> , nefrogen diabetes insipidus
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Meget almindelig:	asteni

<sup>1</sup> Denne bivirkning kan forekomme som resultat af proksimal renal tubulopati. Den anses ikke som årsagsmæssigt forbundet med tenofovirdisoproxil, hvis denne tilstand ikke er til stede.

<sup>2</sup> Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring, men blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier eller i programmet for forlænget adgang til tenofovirdisoproxil. Hyppighedskategorien 'ikke almindelig' blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret for tenofovirdisoproxil i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier og i programmet for forlænget adgang (n=7.319).

<sup>3</sup> Hyppigheden af denne bivirkning blev estimeret baseret på sikkerhedsdata afledt fra forskellige kliniske studier med TDF hos HBV-inficerede patienter. Se også pkt. 4.4 og 5.1.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Hiv 1 og hepatitis B:*

##### *Nedsat nyrefunktion*

Da Viread kan forårsage nyreskader, anbefales monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4 og 4.8 *Resumé af sikkerhedsprofil*). Proksimal renal tubulopati gik generelt væk eller blev bedre efter seponering af tenofovirdisoproxil. Hos nogle patienter gik reduktionen i kreatininclearance imidlertid ikke helt væk, trods seponering af tenofovirdisoproxil. Patienter med risiko for nedsat nyrefunktion (såsom patienter med renale risikofaktorer ved *baseline* eller fremskreden hiv-sygdom eller patienter, der samtidig fik nefrotoksiske lægemidler) har en øget risiko for at opleve en ufuldstændig bedring af nyrefunktionen, trods seponering af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.4).

##### *Laktatacidose*

Der er rapporteret tilfælde af laktatacidose med tenofovirdisoproxil alene eller i kombination med andre antiretrovirale midler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom patienter med dekomenseret leversygdom, eller patienter der får samtidige lægemidler, der vides at inducere laktatacidose, har en større risiko for at få svær laktatacidose under behandling med tenofovirdisoproxil, herunder med letal udgang.

#### *Hiv 1:*

##### *Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

##### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

##### *Osteonekrose*

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

### *Hepatitis B:*

#### *Hepatitis-eksacerbationer under behandling*

I studier med nukleosid-naive patienter forekom der efter behandlingsstart stigninger i ALAT > 10 gange ULN (øvre grænse af normalværdien) og > 2 gange *baseline* hos 2,6 % af de tenofoviridisoproxil-behandlede patienter. ALAT-stigninger forekom med en mediantid fra behandlingsstart på 8 uger. Disse stigninger forsvandt ved fortsat behandling og var i de fleste tilfælde associeret med en reduktion i virusmængden på  $\geq 2 \log_{10}$  kopier/ml, som gik forud for eller faldt sammen med ALAT-stigningen. Der anbefales periodisk monitorering af leverfunktionen under behandling (se pkt. 4.4).

#### *Hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandling*

Hos HBV-inficerede patienter er der forekommet klinisk og laboratoriemæssig evidens for hepatitis-eksacerbationer efter seponering af HBV-behandling (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

#### *Hiv 1*

Vurderingen af bivirkninger er baseret på to randomiserede studier (studie GS-US-104-0321 og studie GS-US-104-0352) med 184 hiv 1-inficerede pædiatriske patienter (i alderen 2 til < 18 år), der blev behandlet med tenofoviridisoproxil (n = 93) eller placebo/aktiv komparator (n = 91) i kombination med andre antiretrovirale midler i 48 uger (se pkt. 5.1). De observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter, der fik behandling med tenofoviridisoproxil var overensstemmende med dem, der blev observeret i kliniske studier af tenofoviridisoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 *Resumé af bivirkninger i tabelform* og 5.1).

Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos hiv 1-inficerede unge var BMD Z-resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofoviridisoproxil, lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo. Hos hiv 1-inficerede børn var BMD Z-resultater hos forsøgspersoner, der skiftede til tenofoviridisoproxil, lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som bibeholdt deres stavudin- eller zidovudin-holdige behandlinger (se pkt. 4.4 og 5.1).

I studie GS-US-104-0352 seponerede 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofoviridisoproxil (median tenofoviridisoproxil-eksponering 331 uger), studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofoviridisoproxil. 7 patienter havde en estimeret glomerulær filtreringshastighed (GFR) mellem 70 og 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Blandt disse oplevede 3 patienter en klinisk betydningsfuld reduktion i estimeret GFR, som bedredes efter seponering af tenofoviridisoproxil.

#### *Kronisk hepatitis B*

Vurderingen af bivirkninger er baseret på ét randomiseret studie (studie GS-US-174-0115) med 106 unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kronisk hepatitis B, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger og på et randomiseret studie (studie GS-US-174-0144) med 89 patienter med kronisk hepatitis B (i alderen 2 til < 12 år), der blev behandlet med tenofoviridisoproxil (n = 60) eller placebo (n = 29) i 48 uger. De observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter, som blev behandlet med tenofoviridisoproxil svarede til de bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier med tenofoviridisoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 *Resumé af bivirkninger i tabelform* og 5.1).

Reduktioner i BMD er blevet observeret hos HBV-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 18 år. BMD Z-resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofoviridisoproxil, var lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

### Andre særlige populationer

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Anvendelsen af tenofoviridisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).



### *Hepatitis eksacerbationer efter seponering af behandling*

Hos hiv-inficerede patienter med samtidig HBV-infektion er der forekommet klinisk og laboratoriemæssig evidens for hepatitis efter seponering af tenofoviridisoproxil (se pkt. 4.4).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Såfremt der forekommer overdosering, skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8 og 5.3), og der skal gives støttende standardbehandling efter behov.

### Behandling

Tenofovir kan fjernes ved hæmodialyse; median hæmodialyse-clearance af tenofovir er 134 ml/min. Det vides ikke, om tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; nukleosid og nukleotid reverse transkriptasehæmmere, ATC-kode: J05AF07

### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Tenofoviridisoproxilfumarat er fumaratsaltet af et prodrug af tenofoviridisoproxil. Tenofoviridisoproxil absorberes og omdannes til det aktive stof tenofovir, som er en nukleosidmonophosphat (nukleotid)-analog. Tenofovir omdannes derefter af konstitutivt eksprimerede cellezymer til den aktive metabolit, tenofovidiphosphat, en obligat kædeblokker. Tenofovidiphosphat har en intracellulær halveringstid på 10 timer i aktiverede og 50 timer i hvilende mononukleære celler i perifert blod (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC'er). Tenofovidiphosphat hæmmer hiv 1-reverse-transkriptase og HBV-polymerase ved direkte bindingskonkurrence med det naturlige deoxyribonukleotidsubstrat og - efter indføjelse i dna - ved dna-kædeblokering. Tenofovidiphosphat er en svag hæmmer af de cellulære polymeraser  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\gamma$ . Ved koncentrationer på op til 300  $\mu\text{mol/l}$  har tenofovir tilmed ikke vist effekt på syntesen af mitokondrie-dna eller produktionen af mælkesyre ved *in vitro*-analyser.

### *Data vedrørende hiv*

*Hiv-antiviral aktivitet in vitro:* Den koncentration af tenofovir, der kræves til 50 % hæmning ( $EC_{50}$ ) af laboratorie-vildtypestammen hiv 1<sub>IIB</sub>, er 1-6  $\mu\text{mol/l}$  ved lymfoide cellelinjer og 1,1  $\mu\text{mol/l}$  mod primære hiv 1 subtype B isolater i PBMC'er. Tenofovir er også aktivt mod hiv 1-subtyperne A, C, D, E, F, G og O og mod hiv<sub>BaL</sub> ved primære monocyt-/makrofagceller. Tenofovir er desuden aktivt *in vitro* mod hiv 2 med en  $EC_{50}$  på 4,9  $\mu\text{mol/l}$  ved MT-4-celler.

*Resistens:* Stammer af hiv 1 med nedsat følsomhed over for tenofovir og en K65R-mutation ved reverse transkriptase er blevet udsøgt *in vitro* og hos nogle patienter (se Klinisk virkning og sikkerhed). Tenofoviridisoproxil bør undgås hos tidligere antiretroviral-behandlede patienter med stammer, som har K65R-mutationen (se pkt. 4.4). Desuden er en K70E-substitution i hiv 1-reverse transkriptase blevet selekteret af tenofovir, hvilket fører til en nedsat følsomhed for tenofovir på lavt niveau.

Kliniske studier med tidligere behandlede patienter har vurderet anti-hiv-aktiviteten af 245 mg tenofoviridisoproxil mod hiv 1-stammer med resistens over for nukleosidhæmmere. Resultaterne

indikerer, at patienter, hvis hiv udtrykte 3 eller flere thymidin-analog-forbundne mutationer (*TAMs*), som omfattede enten M41L- eller L210W-reverse transkriptase-mutation, viste reduceret respons over for behandlingen med 245 mg tenofoviridisoproxil.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Den gavnlige effekt af tenofoviridisoproxil hos tidligere behandlede og behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne er blevet påvist i studier af henholdsvis 48 ugers og 144 ugers varighed.

I studie GS-99-907 blev 550 behandlingserfarne voksne patienter behandlet med placebo eller 245 mg tenofoviridisoproxil i 24 uger. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 427 celler/mm<sup>3</sup>, den gennemsnitlige hiv 1-rna-plasmakoncentration ved *baseline* var 3,4 log<sub>10</sub> kopier/ml (78 % af patienterne havde en virusmængde på < 5.000 kopier/ml) og den gennemsnitlige varighed af forudgående hiv-behandling var 5,4 år. Genotypeanalyse ved *baseline* af hiv-isolater fra 253 patienter afslørede, at 94 % af patienterne havde hiv 1-resistensmutationer i forbindelse med nukleosid reverse transkriptasehæmmere, 58 % havde mutationer i forbindelse med proteasehæmmere og 48 % havde mutationer i forbindelse med non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere.

Ved uge 24 var den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* i log<sub>10</sub> plasmakoncentrationer af hiv 1-rna-niveauer (DAVG<sub>24</sub>) -0,03 log<sub>10</sub> kopier/ml og -0,61 log<sub>10</sub> kopier/ml for placebogruppen og 245 mg tenofoviridisoproxil gruppen (p < 0,0001). En statistisk signifikant forskel til gunst for 245 mg tenofoviridisoproxil sås i den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* efter 24 uger (DAVG<sub>24</sub>) for CD4-celletallet (+13 celler/mm<sup>3</sup> for 245 mg tenofoviridisoproxil *versus* -11 celler/mm<sup>3</sup> for placebo, p-værdi = 0,0008). Den antivirale respons over for tenofoviridisoproxil holdt sig i 48 uger (DAVG<sub>48</sub> var -0,57 log<sub>10</sub> kopier/ml, procentdelen af patienter med hiv 1-rna under 400 eller 50 kopier/ml var henholdsvis 41 % og 18 %). 8 patienter (2 %) behandlet med 245 mg tenofoviridisoproxil udviklede K65R mutationen inden for de første 48 uger.

Den 144-ugers, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede fase af studie GS-99-903 vurderede effekten og sikkerheden af 245 mg tenofoviridisoproxil *versus* stavudin ved anvendelse i kombination med lamivudin og efavirenz hos behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 279 celler/mm<sup>3</sup>, den gennemsnitlige hiv 1-rna-plasmakoncentration ved *baseline* var 4,91 log<sub>10</sub> kopier/ml, 19 % af patienterne havde symptomatisk hiv 1-infektion og 18 % havde aids. Patienter blev stratificeret efter hiv 1-rna og CD4-tal ved *baseline*. 43 % af patienterne havde en virusmængde ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml og 39 % havde CD4-celletal på < 200 celler/ml.

Ved behandlingsintentionanalyse (manglende data og skift i antiretroviral behandling (ART) blev betragtet som svigt) var procentdelen af patienter med hiv 1-rna under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml i uge 48 af behandlingen henholdsvis 80 % og 76 % i 245 mg tenofoviridisoproxil behandlingsarmen, sammenlignet med 84 % og 80 % i stavudin behandlingsarmen. I uge 144 var procentdelen af patienter med hiv 1-rna under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml henholdsvis 71 % og 68 % i 245 mg tenofoviridisoproxil-armen sammenlignet med 64 % og 63 % i stavudinarmen.

Den gennemsnitlige ændring fra *baseline* for hiv 1-rna og CD4-tal i uge 48 af behandlingen var næsten ens i begge behandlingsgrupper (-3,09 og -3,09 log<sub>10</sub> kopier/ml; +169 og 167 celler/mm<sup>3</sup> i henholdsvis 245 mg tenofoviridisoproxil og stavudin gruppen). I uge 144 af behandlingen forblev den gennemsnitlige ændring fra *baseline* næsten ens i begge behandlingsgrupper (-3,07 og -3,03 log<sub>10</sub> kopier/ml; +263 og +283 celler/mm<sup>3</sup> i henholdsvis 245 mg tenofoviridisoproxil-gruppen og stavudingruppen). En konsistent respons på behandling med 245 mg tenofoviridisoproxil sås uden hensyn til hiv 1-rna og CD4-tal ved *baseline*.

K65R-mutationen sås hos en lidt højere procentdel af patienter i tenofoviridisoproxil gruppen end den aktive kontrolgruppe (2,7 % *versus* 0,7 %). Efavirenz- eller lamivudinresistens opstod enten forud for eller samtidig med udviklingen af K65R i alle tilfælde. 8 patienter i 245 mg tenofoviridisoproxil-armen havde hiv med K65R-mutation, 7 af disse opstod i løbet af de første 48 uger af behandlingen og den sidste i uge 96. Der blev ikke observeret yderligere udvikling af K65R op til uge 144. En patient i

armen med tenofoviridisoproxil udviklede K70E-substitutionen i virusset. Fra både genotype- og fænotypeanalyser har der ikke været nogle tegn på andre veje for resistens over for tenofovir.

#### *Data vedrørende HBV*

*HBV-antiviral aktivitet in vitro:* Tenofovirs antivirale aktivitet *in vitro* over for HBV blev vurderet i cellelinjen HepG2 2.2.15. EC<sub>50</sub>-værdierne for tenofovir var inden for intervallet 0,14 til 1,5 µmol/l med CC<sub>50</sub>-værdier (50 % cytotoxisk koncentration) > 100 µmol/l.

*Resistens:* Der er ikke blevet identificeret nogle HBV-mutationer med relation til tenofoviridisoproxil-resistens (se Klinisk virkning og sikkerhed). I cellebaserede analyser med HBV-stammer med rtV173L-, rtL180M- og rtM204I/V-mutationer med relation til lamivudin- og telbivudinresistens påvistes en følsomhed over for tenofovir fra 0,7 til 3,4 gange den for vildtypevirus. HBV-stammer med rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V- og rtM250V-mutationer med relation til entecavirresistens udviste en følsomhed over for tenofovir fra 0,6 til 6,9 gange den for vildtypevirus. HBV-stammer med rtA181V- og rtN236T-mutationer med relation til adefovirresistens udviste en følsomhed over for tenofovir fra 2,9 til 10 gange den for vildtypevirus. Virus, som indeholdt rtA181T-mutationen, forblev følsomme over for tenofovir med EC<sub>50</sub>-værdier på 1,5 gange den for vildtypevirus.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Påvisningen af tenofoviridisoproxils gavnlige effekt på kompenseret og dekompenaseret sygdom er baseret på virologisk, biokemisk og serologisk respons hos voksne med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ kronisk hepatitis B. Behandlede patienter omfattede behandlingsnaive, lamivudinerfarne og adefovirdipivoxilerfarne patienter samt patienter med lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistensmutationer ved *baseline*. Der er også blevet påvist gavnlige effekt, baseret på histologisk respons hos kompenserede patienter.

#### *Erfaring hos patienter med kompenseret leversygdom i uge 48 (studie GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103)*

Resultater gennem 48 uger fra to randomiserede, dobbeltblinde fase 3-studier, som sammenlignede tenofoviridisoproxil med adefovirdipivoxil hos voksne patienter med kompenseret leversygdom, vises i tabel 3 nedenfor. Studie GS-US-174-0103 blev udført med 266 (randomiserede og behandlede) HBeAg-positiv patienter, mens studie GS-US-174-0102 blev udført med 375 (randomiserede og behandlede) patienter, som var HBeAg-negative og HBeAb-positiv.

I begge disse studier var tenofoviridisoproxil signifikant bedre end adefovirdipivoxil med hensyn til det primære virkningsendepunkt, som var komplet respons (defineret som HBV-dna-niveauer < 400 kopier/ml og en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore). Behandlingen med 245 mg tenofoviridisoproxil var også forbundet med signifikant større andele af patienter med HBV-dna < 400 kopier/ml sammenlignet med behandlingen med 10 mg adefovirdipivoxil. Begge behandlinger producerede lignende resultater med hensyn til histologisk respons (defineret som en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore) ved uge 48 (se tabel 3 nedenfor).

I studie GS-US-174-0103 var der en signifikant større andel af patienterne i tenofoviridisoproxil-gruppen, der havde normaliseret ALAT og opnået tab af HBsAg ved uge 48 end i adefovirdipivoxil-gruppen (se tabel 3 nedenfor).

**Tabel 3: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-negative og HBeAg-positive patienter i uge 48**

Parameter	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250	10 mg adefovirdipivoxil n = 125	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176	10 mg adefovirdipivoxil n = 90
<b>Komplet respons (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologi</b> Histologisk respons (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Median HBV-dna-reduktion fra baseline<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopier/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV-dna (%)</b> < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALAT (%)</b> Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologi (%)</b> Tab af HBeAg/sero-konversion	n/a	n/a	22/21	18/18
Tab af HBsAg/sero-konversion	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* p-værdi versus adefovirdipivoxil < 0,05.

<sup>a</sup> Komplet respons defineret som HBV-dna-niveauer < 400 kopier/ml og en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibroscore.

<sup>b</sup> Forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibroscore.

<sup>c</sup> Median ændring fra *baseline* HBV-dna reflekterer blot forskellen mellem *baseline* HBV-dna og analysens detektionsgrænse (*Limit of detection* - LOD).

<sup>d</sup> Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

n/a = not applicable - ikke relevant.

Tenofoviridisoproxil var forbundet med signifikant større andele af patienter med HBV-dna, som ikke kunne måles (< 169 kopier/ml [ $< 29$  IE/ml]; kvantificeringsgrænsen for Roche Cobas Taqman HBV-analysen), sammenlignet med adefovirdipivoxil (studie GS-US-174-0102; 91 %, 56 % henholdsvis studie GS-US-174-0103; 69 %, 9 %).

Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var sammenlignelig hos de nukleosid-erfarne (n = 51) og nukleosid-naive (n = 375) patienter samt hos patienter med normal ALAT (n = 21) og unormal ALAT (n = 405) ved *baseline*, da studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 blev kombineret. Der var 49 ud af de 51 nukleosid-erfarne patienter, der tidligere var blevet behandlet med lamivudin. Der var 73 % af de nukleosid-erfarne og 69 % af de nukleosid-naive patienter, der opnåede fuldkommen respons på behandlingen; 90 % af de nukleosid-erfarne og 88 % af de nukleosid-naive patienter opnåede HBV-dna-undertrykkelse < 400 kopier/ml. Alle patienter med normal ALAT ved *baseline* og 88 % af patienterne med unormal ALAT ved *baseline* opnåede HBV-dna-suppression < 400 kopier/ml.

#### *Erfaring ud over 48 uger i studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103*

I studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 skiftede patienterne uden behandlingsafbrydelse til *open-label* behandling med tenofoviridisoproxil efter at have fået dobbeltblind-behandling i 48 uger (enten 245 mg tenofoviridisoproxil eller 10 mg adefovirdipivoxil). I studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 fortsatte henholdsvis 77 % og 61 % af patienterne i studiet til og med uge 384. Ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 blev viral suppression, biokemisk og serologisk respons opretholdt ved fortsat tenofoviridisoproxil-behandling (se tabel 4 og 5 nedenfor).

**Tabel 4: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-negative patienter ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 open-label-behandling**

Parameter <sup>a</sup>	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)											
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250						10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 125					
Uge	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 kopier/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologi (%) Tab af HBeAg/sero- konversion	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Tab af HBsAg/sero- konversion	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> Baseret på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Patienter, som afbrød studiet på et vilkårligt tidspunkt før uge 384 pga. et protokoldefineret endepunkt, såvel som dem, der fuldførte uge 384, inkluderes i nævneren.

<sup>b</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 48 uger *open-label*.

<sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 48 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>d</sup> Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

<sup>e</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 96 uger *open-label*.

<sup>f</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 96 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>g</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 144 uger *open-label*.

<sup>h</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 144 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>i</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 192 uger *open-label*.

<sup>j</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 192 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>k</sup> En patient i denne gruppe blev HBsAg-negativ for første gang ved uge 240-besøget og var stadig i studiet på skæringsdagen for dataindsamling. Forsøgspersonens tab af HBsAg blev dog endeligt bekræftet ved det efterfølgende besøg.

<sup>l</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 240 uger *open-label*.

<sup>m</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 240 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>n</sup> De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som ekskluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofoviridisoproxil (KM-TDF).

<sup>o</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 336 uger *open-label*.

<sup>p</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 336 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

n/a = not applicable - ikke relevant.

**Tabel 5: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-positive patienter ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 open-label-behandling**

Parameter <sup>a</sup>	Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)											
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176						10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 90					
Uge	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>
HBV-dna (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56

Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)												
Parameter <sup>a</sup>	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176						10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 90					
<b>Serologi (%)</b>												
Tab af HBeAg/sero-konversion	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
Tab af HBsAg/sero-konversion	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> Baseret på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Patienter, som afbrød studiet på et vilkårligt tidspunkt før uge 384 pga. et protokoldefineret endepunkt, såvel som dem, der fuldførte uge 384, inkluderes i nævneren.

<sup>b</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 48 uger *open-label*.

<sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 48 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>d</sup> Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

<sup>e</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 96 uger *open-label*.

<sup>f</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 96 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>g</sup> De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som inkluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofoviridisoproxil (KM-ITT).

<sup>h</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 144 uger *open-label*.

<sup>i</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 144 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>j</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 192 uger *open-label*.

<sup>k</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 192 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>l</sup> De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som ekskluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofoviridisoproxil (KM-TDF).

<sup>m</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 240 uger *open-label*.

<sup>n</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 240 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>o</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 336 uger *open-label*.

<sup>p</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 336 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

Data for leverbiopsi ved både *baseline* og uge 240 var tilgængelige for 331/489 patienter, som forblev i studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 ved uge 240 (se tabel 6 nedenfor). 95 % (225/237) af patienterne uden cirrose ved *baseline* og 99 % (93/94) af patienterne med cirrose ved *baseline* havde enten ingen ændring eller en bedring af fibrosen (Ishaks fibrosescore). Ud af 94 patienter med cirrose ved *baseline* (Ishaks fibrosescore: 5 - 6) oplevede 26 % (24) ingen ændring i Ishaks fibrosescore, og 72 % (68) oplevede regression af cirrose ved uge 240 med en reduktion i Ishaks fibrosescore på mindst 2 point.

**Tabel 6: Histologisk respons (%) hos kompenserede HBeAg-negative og HBeAg-positiv forsøgspersoner ved uge 240 sammenlignet med *baseline***

	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250 <sup>c</sup>	10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 125 <sup>d</sup>	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176 <sup>c</sup>	10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 90 <sup>d</sup>
Histologisk respons <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Populationen, som blev analyseret histologisk, inkluderede kun patienter med tilgængelige data fra leverbiopsi (manglende = ekskluderet) ved uge 240. Respons efter tillæg af emtricitabin er ekskluderet (i alt 17 forsøgspersoner i begge studier).

<sup>b</sup> Forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore.

<sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af op til 192 uger *open-label*.

<sup>d</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af op til 192 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

#### *Erfaring hos patienter med samtidig hiv-infektion og tidligere erfaring med lamivudin*

I et randomiseret 48-ugers dobbeltblindt, kontrolleret studie af 245 mg tenofoviridisoproxil hos voksne patienter med samtidig infektion med hiv 1 og kronisk hepatitis B, der tidligere blev behandlet med lamivudin (studie ACTG 5127), var de gennemsnitlige serum-HBV-dna-niveauer ved *baseline* på 9,45 log<sub>10</sub> kopier/ml (n = 27) hos de patienter, der var randomiseret til tenofovir-armen. Behandling med

245 mg tenofoviridisoproxil var forbundet med en gennemsnitlig ændring i serum-HBV-dna fra *baseline* på 5,74 log<sub>10</sub> kopier/ml (n = 18) hos de patienter, hvor der fandtes 48-ugers data. Ydermere havde 61 % af patienterne normale ALAT-værdier ved uge 48.

*Erfaring hos patienter med vedvarende viral replikation (studie GS-US-174-0106)*

Virksomheden og sikkerheden af 245 mg tenofoviridisoproxil eller 245 mg tenofoviridisoproxil sammen med 200 mg emtricitabin er blevet evalueret i et randomiseret dobbelt-blindt studie (studie GS-US-174-0106) med HBeAg-positive og HBeAg-negative voksne patienter, som havde vedvarende viræmi (HBV-dna ≥ 1.000 kopier/ml), mens de fik 10 mg adefovirdipivoxil i mere end 24 uger. Ved *baseline* var 57 % af de patienter, der var randomiseret til behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil *versus* 60 % af de patienter, der var randomiseret til behandlingsgruppen med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, tidligere blevet behandlet med lamivudin. Ved uge 24 var det overordnede resultat, at 66 % (35/53) af patienterne behandlet med tenofoviridisoproxil havde HBV-dna < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml) *versus* 69 % (36/52) af patienterne behandlet med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil (p = 0,672). Ydermere havde 55 % (29/53) af patienterne behandlet med tenofoviridisoproxil HBV-dna, som ikke kunne måles (< 169 kopier/ml [ $< 29$  IE/ml]; kvantificeringsgrænsen for Roche Cobas TaqMan HBV-analysen) *versus* 60 % (31/52) af patienterne behandlet med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil (p = 0,504). Sammenligninger mellem behandlingsgrupperne ud over uge 24 er svære at fortolke, da investigatorenne havde muligheden for at intensivere behandlingen til *open-label*-behandling med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil. Langtidsstudier til evaluering af fordele/risici af samtidig behandling med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil hos HBV-monoinficerede patienter er stadig i gang.

*Erfaring hos patienter med dekompenaseret leversygdom ved uge 48 (studie GS-US-174-0108)*

Studie GS-US-174-0108 er et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret studie, som evaluerer sikkerhed og virkning af tenofoviridisoproxil (n = 45), emtricitabin plus tenofoviridisoproxil (n = 45) og entecavir (n = 22) hos patienter med dekompenaseret leversygdom. I behandlingsarmen med tenofoviridisoproxil havde patienterne en gennemsnitlig CPT-score på 7,2, en gennemsnitlig HBV-dna på 5,8 log<sub>10</sub> kopier/ml og en gennemsnitlig serum-ALAT på 61 E/l ved *baseline*. 42 % (19/45) af patienterne havde mindst 6 måneders tidligere erfaring med lamivudin, 20 % (9/45) af patienterne havde tidligere erfaring med adefovirdipivoxil, og 9 ud af 45 patienter (20 %) havde lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*. De sammensatte primære sikkerhedsendepunkter var seponering på grund af en bivirkning og en bekræftet forhøjelse af serumkreatinin ≥ 0,5 mg/dl eller bekræftet serumphosphat på < 2 mg/dl.

Hos patienter med CPT-score ≤ 9 opnåede 74 % (29/39) i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 94 % (33/35) i behandlingsgruppen med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil HBV-dna < 400 kopier/ml efter 48 ugers behandling.

Samlet er de afledte data fra dette studie for begrænsede til at drage definitive konklusioner om sammenligningen mellem emtricitabin plus tenofoviridisoproxil og tenofoviridisoproxil (se tabel 7 nedenunder).

**Tabel 7: Sikkerheds- og virkningsparametre hos dekompenaserede patienter ved uge 48**

Parameter	Studie 174-0108		
	245 mg tenofoviridisoproxil (n = 45)	200 mg emtricitabin/245 mg tenofoviridisoproxil (n = 45)	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) n = 22
<b>Tolerabilitetssvigt (permanent seponering af studiemedicin på grund af en bivirkning, der opstod under behandlingen)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)

Parameter	Studie 174-0108		
	245 mg tenofoviridisoproxil (n = 45)	200 mg emtricitabin/245 mg tenofoviridisoproxil (n = 45)	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) n = 22
<b>Bekræftet forhøjelse af serumkreatinin <math>\geq</math> 0,5 mg/dl fra baseline eller bekræftet serumphosphat på <math>&lt;</math> 2 mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
<b>HBV-dna n (%)</b> $<$ 400 kopier/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
<b>ALAT n (%)</b> Normal ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
<b><math>\geq</math> 2 point reduktion i CPT fra baseline</b> n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
<b>Gennemsnitlig ændring fra baseline i CPT-score</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Gennemsnitlig ændring fra baseline i MELD-score</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> p-værdi ved sammenligning af de kombinerede tenofovirindeholdende arme *versus* entecavirarmen = 0,622,

<sup>b</sup> p-værdi ved sammenligning af de kombinerede tenofovirindeholdende arme *versus* entecavirarmen = 1,000.

#### Erfaring ud over 48 uger i studie GS-US-174-0108

På basis af en analyse af personer, der ikke fuldførte/skiftede = svigt, opnåede 50 % (21/42) af forsøgspersonerne, som fik tenofoviridisoproxil, 76 % (28/37) af forsøgspersonerne, som fik emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, og 52 % (11/21) af forsøgspersonerne, som fik entecavir, HBV-dna  $<$  400 kopier/ml ved uge 168.

#### Erfaring efter 240 uger hos patienter med lamivudin-resistent HBV (studie GS-US-174-0121)

Virkingen og sikkerheden af 245 mg tenofoviridisoproxil blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindt studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter (n = 280) med kompenseret leversygdom, viræmi (HBV-dna  $\geq$  1.000 IE/ml) og genotype-evidens for lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rtL180M). Kun 5 patienter havde mutationer med relation til adefovirresistens ved *baseline*. 141 voksne forsøgspersoner blev randomiseret til en behandlingsarm med tenofoviridisoproxil, og 139 voksne forsøgspersoner blev randomiseret til en behandlingsarm med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil. Demografien ved *baseline* var sammenlignelig for de to behandlingsarme: Ved *baseline* var 52,5 % af forsøgspersonerne HBeAg-negative, 47,5 % var HBeAg-positive, det gennemsnitlige HBV-dna-niveau var 6,5 log<sub>10</sub> kopier/ml, og det gennemsnitlige ALAT-niveau var 79 E/l.

Efter 240 ugers behandling havde 117 ud af 141 forsøgspersoner (83 %), der var randomiseret til tenofoviridisoproxil, HBV-dna  $<$  400 kopier/ml, og 51 ud af 79 forsøgspersoner (65 %) havde normalisering af ALAT. Efter 240 ugers behandling med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil havde 115 ud af 139 forsøgspersoner (83 %) HBV-dna  $<$  400 kopier/ml, og 59 ud af 83 forsøgspersoner (71 %) havde normalisering af ALAT. Blandt de HBeAg-positive forsøgspersoner, der var randomiseret til tenofoviridisoproxil, oplevede 16 ud af 65 forsøgspersoner (25 %) tab af HBeAg, og 8 ud af 65 forsøgspersoner (12 %) oplevede anti-HBe-serokonversion til og med uge 240. Hos de HBeAg-positive forsøgspersoner, der var randomiseret til emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, oplevede 13 ud af 68 forsøgspersoner (19 %) tab af HBeAg, og 7 ud af 68 forsøgspersoner (10 %) oplevede anti-HBe-serokonversion til og med uge 240. To forsøgspersoner, der var randomiseret til tenofoviridisoproxil, oplevede HBeAg-tab ved uge 240, men ikke serokonversion til anti-HBs. 5 forsøgspersoner, der var randomiseret til emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, oplevede tab af HBeAg, hvoraf 2 ud af disse 5 forsøgspersoner oplevede serokonversion til anti-HBs.



### *Klinisk resistens*

426 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 250) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 176) patienter, der initialt blev randomiseret til behandling med dobbelt-blind tenofoviridisoproxil og derefter skiftede til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil, blev undersøgt for genotype-ændringer i HBV-polymerase i forhold til *baseline*. Genotype-evalueringer, udført på alle patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) og 384 (n = 2) af tenofoviridisoproxil-monoterapi viste, at der ikke udvikledes mutationer associeret med tenofoviridisoproxil-resistens.

215 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 125) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 90) patienter, der initialt blev randomiseret til behandling med dobbelt-blind adefovirdipivoxil og derefter skiftede til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil, blev undersøgt for genotype-ændringer i HBV-polymerase i forhold til *baseline*. Genotype-evalueringer, udført på alle patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) og 384 (n = 2) af tenofoviridisoproxil-monoterapi viste, at der ikke udvikledes mutationer associeret med tenofoviridisoproxil-resistens.

I studie GS-US-174-0108 fik 45 patienter (herunder 9 patienter med lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*) tenofoviridisoproxil i op til 168 uger. Genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling var tilgængelige for 6/8 patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofoviridisoproxil i disse isolater. Genotypeanalyse blev udført hos 5 forsøgspersoner i tenofoviridisoproxil-armen efter uge 48. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med tenofoviridisoproxil-resistens hos nogen forsøgspersoner.

I studie GS-US-174-0121 fik 141 patienter med lamivudinresistens-substitutioner ved *baseline* tenofoviridisoproxil i op til 240 uger. Kumulativt var der 4 patienter, som oplevede en viræmisk episode (HBV-dna > 400 kopier/ml) på det sidste tidspunkt på tenofoviridisoproxil. Blandt de 4 patienter var sekvensdata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling tilgængelige for 2. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofoviridisoproxil i disse isolater.

I et pædiatrisk studie (GS-US-174-0115) fik 52 patienter (herunder 6 patienter med lamivudinresistente mutationer ved *baseline*) indledningsvist blindet tenofoviridisoproxil i op til 72 uger, og derefter skiftede 51/52 patienter over til *open-label* tenofoviridisoproxil (TDF-TDF-gruppen). Genotypeevaluering blev udført for alle patienter i denne gruppe med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 6), uge 72 (n = 5), uge 96 (n = 4), uge 144 (n = 2) samt uge 192 (n = 3). 54 patienter (herunder 2 patienter med lamivudinresistente mutationer ved *baseline*) fik indledningsvist blindet placebobehandling i 72 uger, og 52/54 patienter fik derefter tenofoviridisoproxil (PLB-TDF-gruppen). Genotypeevaluering blev udført for alle patienter i denne gruppe med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 96 (n = 17), uge 144 (n = 7) samt uge 192 (n = 8). Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofoviridisoproxil i disse isolater.

I et pædiatrisk studie (GS-US-174-0144) var genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling fra patienter, der fik blindet tenofoviridisoproxil, tilgængelige for 9 ud af 10 patienter ved uge 48, som havde plasma-HBV-dna > 400 kopier/ml. Genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling fra patienter, der skiftede til *open-label* tenofoviridisoproxil, fra blindet tenofoviridisoproxil (TDF-TDF-gruppen) eller fra placebo (PLB-TDF-gruppen) efter mindst 48 ugers blindet behandling, var tilgængelig for 12 ud af 16 patienter ved uge 96, for 4 ud af 6 patienter ved uge 144 og for 4 ud af 4 patienter ved uge 192, som havde plasma-HBV-dna > 400 kopier/ml. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofoviridisoproxil i disse isolater ved ugerne 48, 96, 144 eller 192.

### Pædiatrisk population

*Hiv 1:* I studie GS-US-104-0321 blev 87 hiv 1-inficerede behandlingserfarne patienter i alderen 12 til < 18 år behandlet med tenofoviridisoproxil (n = 45) eller placebo (n = 42) i kombination med et

optimeret baggrundsregime (OBR) i 48 uger. På grund af begrænsninger i studiet blev der ikke vist en gavnlig effekt ved tenofovirdisoproxil sammenlignet med placebo baseret på plasma-hiv 1-rna-niveauer ved uge 24. Der forventes imidlertid en gavnlig effekt for den unge population baseret på ekstrapolation af data fra voksne og sammenlignende farmakokinetiske data (se pkt. 5.2).

Hos patienter, som fik behandling med tenofovirdisoproxil eller placebo, var det gennemsnitlige BMD Z-resultat for columna lumbalis ved *baseline* henholdsvis -1,004 og -0,809, og det gennemsnitlige BMD Z-resultat for hele kroppen ved *baseline* var henholdsvis -0,866 og -0,584. De gennemsnitlige ændringer ved uge 48 (afslutning på den dobbeltblinde fase) var -0,215 og -0,165 i BMD Z-resultat for columna lumbalis og -0,254 og -0,179 i BMD Z-resultat for hele kroppen for henholdsvis tenofovirdisoproxil- og placebogrupperne. Den gennemsnitlige hastighed for stigning i BMD var mindre i tenofovirdisoproxil-gruppen sammenlignet med placebogruppen. Ved uge 48 havde 6 unge i tenofovirdisoproxilgruppen og én ung i placebogruppen signifikant tab i BMD i columna lumbalis (defineret som > 4 % tab). Blandt de 28 patienter, der blev behandlet i 96 uger med tenofovirdisoproxil, ændredes BMD Z-resultat med -0,341 for columna lumbalis og med -0,458 for hele kroppen.

I studie GS-US-104-0352 blev 97 behandlingserfarne patienter i alderen 2 til < 12 år med stabil, virologisk suppression på stavudin- eller zidovudin-holdige behandlinger randomiseret til enten at erstatte stavudin eller zidovudin med tenofovirdisoproxil (n = 48) eller at fortsætte med den oprindelige behandling (n = 49) i 48 uger. Ved uge 48 havde 83 % af patienterne i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og 92 % af patienterne i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin hiv-1 RNA-koncentrationer på < 400 kopier/ml. Forskellen i andelen af patienter, der bibeholdt < 400 kopier/ml ved uge 48, var hovedsageligt påvirket af det højere antal seponeringer i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil. Når manglende data blev ekskluderet, havde 91 % af patienterne i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og 94 % af patienterne i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin hiv-1 RNA-koncentrationer på < 400 kopier/ml ved uge 48.

Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos patienter, der fik behandling med tenofovirdisoproxil, eller stavudin eller zidovudin, var det gennemsnitlige BMD Z-resultat -1,034 og -0,498 for columna lumbalis og det gennemsnitlige BMD Z-resultat var henholdsvis -0,471 og -0,386 ved *baseline* for hele kroppen. Gennemsnitlige ændringer ved uge 48 (afslutning af den randomiserede fase) var 0,032 og 0,087 i BMD Z-resultatet for columna lumbalis og -0,184 og -0,027 i BMD Z-resultat for hele kroppen for henholdsvis gruppen med tenofovirdisoproxil og gruppen med stavudin eller zidovudin. Den gennemsnitlige hastighed for knogleøgning i columna lumbalis ved uge 48 var sammenlignelig mellem behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. Knogleøgning for hele kroppen var mindre i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil sammenlignet med behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. En patient behandlet med tenofovirdisoproxil og ingen patienter behandlet med stavudin eller zidovudin havde signifikant (> 4 %) BMD-tab i columna lumbalis ved uge 48. BMD Z-resultater faldt med -0,012 for columna lumbalis og med -0,338 for hele kroppen hos de 64 patienter, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil i 96 uger. BMD Z-resultat blev ikke justeret for højde og vægt.

I studie GS-US-104-0352 seponerede 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofovirdisoproxil, studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofovirdisoproxil (median eksponering for tenofovirdisoproxil 331 uger).

*Kronisk hepatitis B:* I studie GS-US-174-0115 blev 106 HBeAg-negative og HBeAg-positive patienter i alderen 12 til < 18 år med kronisk HBV-infektion [HBV-dna  $\geq 10^5$  kopier/ml, forhøjet serum-ALAT ( $\geq 2 \times$  ULN) eller en anamnese med forhøjede serum-ALAT-niveauer i løbet af de seneste 24 måneder] behandlet med tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger. Patienterne skulle være behandlingsnaive med hensyn til tenofovirdisoproxil, men kunne have fået interferon-baserede regimer (> 6 måneder før screening) eller anden oral anti-HBV

nukleosid/nukleotid-behandling (> 16 uger før screening), der ikke indeholdt tenofoviridisoproxil. Ved uge 72 havde i alt 88 % (46/52) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 0 % (0/54) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml. 74 % (26/35) af patienterne i gruppen med tenofoviridisoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 72, sammenlignet med 31 % (13/42) i placebogruppen. Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var sammenligneligt hos nukleos(t)id-naive (n = 20) og nukleos(t)id-erfarne (n = 32) patienter, herunder lamivudin-resistente patienter (n = 6). 95 % af de nukleos(t)id-naive patienter, 84 % af de nukleos(t)id-erfarne patienter og 83 % af de lamivudin-resistente patienter opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 72. 31 ud af de 32 nukleos(t)id-erfarne patienter havde tidligere erfaring med lamivudin. Ved uge 72 havde 96 % (27/28) af de immunaktive patienter (HBV-dna  $\geq 10^5$  kopier/ml, serum-ALAT > 1,5 x ULN) i gruppen, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil, og 0 % (0/32) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml. 75 % (21/28) af de immunaktive patienter i tenofoviridisoproxil-gruppen havde normal ALAT ved uge 72, sammenlignet med 34 % (11/32) i placebogruppen.

Efter 72 uger med blindet randomiseret behandling kunne hver patient skifte til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil op til uge 192. Efter uge 72 blev virologisk suppression opretholdt hos de patienter, som fik dobbeltblindet tenofoviridisoproxil efterfulgt af *open-label* tenofoviridisoproxil (TDF-TDF-gruppen): 86,5 % (45/52) af patienterne i TDF-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Blandt de patienter, som fik placebo i den dobbeltblinde periode, steg andelen af patienter med HBV-dna < 400 kopier/ml skarpt efter påbegyndelse af behandling med *open-label* tenofoviridisoproxil (PLB-TDF-gruppen): 74,1 % (40/54) af patienterne i PLB-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Andelen af patienter med ALAT-normalisering ved uge 192 i TDF-TDF-gruppen var 75,8 % (25/33) blandt de patienter, som var HBeAg-positive ved *baseline*, og 100,0 % (2 af 2 patienter) blandt dem, der var HBeAg-negative ved *baseline*. Sammenlignelige procentdele af patienterne i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne (henholdsvis 37,5 % og 41,7 %) oplevede serokonversion til anti-HBe til og med uge 192.

Data vedrørende knoglemineraltæthed (BMD) fra studiet GS-US-174-0115 er opsummeret i tabel 8:

**Tabel 8: Vurdering af knoglemineraltæthed ved *baseline*, uge 72 og uge 192**

	<i>Baseline</i>		Uge 72		Uge 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat <sup>a</sup> for columna lumbalis	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat <sup>a</sup> for columna lumbalis fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat <sup>a</sup> for hele kroppen	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Gennemsnitlig (SD) ændring af BMD Z-resultat <sup>a</sup> for hele kroppen fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)

	<i>Baseline</i>		Uge 72		Uge 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Mindst 6 % fald i BMD for columna lumbalis <sup>b</sup>	n/a	n/a	1,9 % (1 patient)	0 %	3,8 % (2 patienter)	3,7 % (2 patienter)
Mindst 6 % fald i BMD for hele kroppen <sup>b</sup>	n/a	n/a	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 patient)
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for columna lumbalis	n/a	n/a	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for hele kroppen	n/a	n/a	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

n/a = not applicable - ikke relevant

a BMD Z-resultat ikke justeret for højde og vægt

<sup>b</sup> Primært sikkerhedsendepunkt indtil uge 72

I studie GS-US-174-0144 blev 89 HBeAg-negative og -positive patienter i alderen 2 til < 12 år med kronisk hepatitis B behandlet med 6,5 mg/kg tenofovirdisoproxil op til en maksimal dosis på 245 mg (n = 60) eller placebo (n = 29) en gang dagligt i 48 uger. Forsøgspersonerne skulle være tenofovirdisoproxil-naive, have HBV-dna >10<sup>5</sup> kopier/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> IE/ml) og ALAT >1,5 × den øvre grænse af normalværdien (ULN) ved screening. Ved uge 48 havde 77 % (46 ud af 60) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og 7 % (2 ud af 29) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml). 66 % (38 ud af 58) af patienterne i gruppen med tenofovirdisoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 48, sammenlignet med 15 % (4 ud af 27) i placebogruppen. 25 % (14 ud af 56) af patienterne i tenofovirdisoproxil-gruppen og 24 % (7 ud af 29) af patienterne i placebogruppen opnåede HBeAg-serokonversion ved uge 48.

Behandlingsresponsen med tenofovirdisoproxil var sammenlignelig hos behandlingsnaive og behandlingserfarne forsøgspersoner, hvor 76 % (38/50) behandlingsnaive og 80 % (8/10) behandlingserfarne forsøgspersoner opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48. Behandlingsresponsen med tenofovirdisoproxil var også sammenlignelig hos forsøgspersoner, som var HBeAg-negative sammenlignet med dem, som var HBeAg-positive ved *baseline*, hvor 77 % (43/56) HBeAg-positive og 75,0 % (3/4) HBeAg-negative forsøgspersoner opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48. Fordelingen af HBV-genotyper ved *baseline* var sammenlignelig tenofovirdisoproxil- og placebogruppen imellem. Størstedelen af forsøgspersonerne var enten genotype C (43,8 %) eller D (41,6 %) med en lavere og sammenlignelig hyppighed af genotype A og B (begge 6,7 %). Der var kun 1 forsøgsperson, der var randomiseret til tenofovirdisoproxil-gruppen, der var genotype E ved *baseline*. Generelt var behandlingsresponsen med tenofovirdisoproxil sammenlignelig for genotype A, B, C og E [75-100 % af forsøgspersonerne opnåede HBV-dna <400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48] med en lavere responsrate hos forsøgspersoner med genotype D-infektion (55 %).

Efter mindst 48 ugers blindet, randomiseret behandling kunne hver forsøgsperson skifte til *open-label* tenofovirdisoproxil-behandling op til uge 192. Efter uge 48 blev virologisk suppression opretholdt for dem, der fik dobbeltblindet tenofovirdisoproxil efterfulgt af *open-label* tenofovirdisoproxil (TDF-TDF-gruppen): 83,3 % (50/60) af forsøgspersonerne i TDF-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 192. Blandt forsøgspersonerne, som fik placebo under den dobbeltblindede periode, steg andelen af forsøgspersoner med HBV-dna < 400 kopier/ml stejlt efter behandling med *open-label* TDF (PLB-TDF-gruppen): 62,1 % (18/29) af forsøgspersonerne i PLB-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Andelen af forsøgspersoner med normaliseret ALAT ved uge 192 i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne var henholdsvis 79,3 % og

59,3 % (baseret på centrallaboratoriekriterier). Lignende procentdele af forsøgspersoner i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne (henholdsvis 33,9 % og 34,5 %) havde HBeAg-serokonversion til og med uge 192. Ingen forsøgspersoner i nogen af behandlingsgrupperne havde HBsAg-serokonversion ved uge 192. Behandlingsresponsrater med tenofoviridisoproxil ved uge 192 blev opretholdt for alle genotyper A, B og C (80-100 %) i TDF-TDF-gruppen. Ved uge 192 blev der stadig set en lavere responsrate hos forsøgspersoner med genotype D-infektion (77 %), men med en forbedring sammenlignet med resultaterne ved uge 48 (55 %).

Data vedrørende knoglemineraltæthed (BMD) fra studiet GS-US-174-0144 er opsummeret i tabel 9:

**Tabel 9: Vurdering af knoglemineraltæthed ved *baseline*, uge 48 og uge 192**

	<i>Baseline</i>		Uge 48		Uge 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat for columna lumbalis	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat for columna lumbalis fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat for hele kroppen	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat for hele kroppen fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulativ incidens $\geq 4$ % fald i BMD for columna lumbalis <sup>a</sup>	n/a	n/a	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativ incidens $\geq 4$ % fald i BMD for hele kroppen <sup>a</sup>	n/a	n/a	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for columna lumbalis	n/a	n/a	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for hele kroppen	n/a	n/a	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

n/a = not applicable - ikke relevant

<sup>a</sup> Ingen yderligere forsøgspersoner havde  $\geq 4$  % fald i BMD efter uge 48

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Viread i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med hiv og kronisk hepatitis B (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tenofoviridisoproxil er et vandopløseligt ester-prodrug, som *in vivo* hurtigt omdannes til tenofovir og formaldehyd.

Tenofovir omdannes intracellulært til tenofovirmonophosphat og til det aktive stof tenofovirdiphosphat.

### Absorption

Efter oral administration af tenofovirdisoproxil til hiv-inficerede patienter absorberes tenofovirdisoproxil hurtigt og omdannes til tenofovir. Administration af flere doser af tenofovirdisoproxil sammen med et måltid til hiv-inficerede patienter resulterede i gennemsnitlige værdier (% variationskoefficient) af tenofovir  $C_{max}$ , AUC og  $C_{min}$  på henholdsvis 326 (36,6 %) ng/ml, 3.324 (41,2 %) ng·t/ml og 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maksimale tenofovirkoncentrationer ses i serum inden for 1 time efter dosering i den fastende tilstand og inden for 2 timer efter administration sammen med mad. Den orale biotilgængelighed af tenofovir fra tenofovirdisoproxil var ca. 25 % hos fastende patienter. Administration af tenofovirdisoproxil sammen med et fedtholdigt måltid forstærkede den orale biotilgængelighed med en forøgelse i tenofovir AUC med ca. 40 % og  $C_{max}$  med ca. 14 %. Efter den første dosis tenofovirdisoproxil varierede medianværdien  $C_{max}$  i serum fra 213 til 375 ng/ml hos patienter, der havde indtaget et måltid. Administration af tenofovirdisoproxil sammen med et let måltid havde derimod ingen signifikant indvirkning på tenofovirs farmakokinetik.

### Fordeling

Efter intravenøs administration blev *steady-state* distributionsvolumenet af tenofovir vurderet til at være ca. 800 ml/kg. Efter oral administration af tenofovirdisoproxil fordeles tenofovir til de fleste væv, hvor de højeste koncentrationer forekommer i nyrer, lever og tarmindehold (prækliniske studier). *In vitro*-proteinbinding af tenofovir til plasma- eller serumprotein var under henholdsvis 0,7 og 7,2 % gennem tenofovirs koncentrationsområde 0,01 til 25 µg/ml.

### Biotransformation

*In vitro*-studier har afgjort, at hverken tenofovirdisoproxil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene. Hertil kommer, at ved koncentrationer væsentligt højere (ca. 300 gange) end dem, der sås *in vivo*, hæmmede tenofovir ikke *in vitro*-lægemiddelmetabolisering medieret af en hvilken som helst af de vigtige, humane CYP450-isoformer, der er involveret i lægemiddelbiotransformation (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofovirdisoproxil i en koncentration på 100 µmol/l havde ingen effekt på nogen af CYP450-isoformerne undtagen CYP1A1/2, hvor der sås en lille (6 %), men statistisk signifikant reduktion i metaboliseringen af CYP1A1/2-substrat. På baggrund af disse data er det usandsynligt, at der skulle forekomme klinisk betydende interaktioner, der involverer tenofovirdisoproxil og lægemidler, der metaboliseres af CYP450.

### Elimination

Tenofovir udskilles primært af nyrerne ved både filtrering og et aktivt tubulært transportsystem, hvor ca. 70-80 % af dosen udskilles uomdannet i urinen efter intravenøs administration. Total clearance er beregnet til at være ca. 230 ml/t/kg (ca. 300 ml/min). Renal clearance er beregnet til at være ca. 160 ml/t/kg (ca. 210 ml/min), hvilket er over den glomerulære filtreringshastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekretion udgør en vigtig del af eliminationen af tenofovir. Efter oral administration er den terminale halveringstid af tenofovir ca. 12 til 18 timer.

Studier har vist, at tenofovir secerneret aktivt tubulært af human organisk aniontransporter (hOAT) 1 og 3 ind i de proksimale tubulusceller (influx) og ud i urinen (efflux) af det multidrug-resistente protein 4 (MRP 4).

### Linearitet/non-linearitet

Tenofovirs farmakokinetik var uafhængig af tenofovirdisoproxildosis gennem dosisområdet 75-600 mg og påvirkedes ikke af gentagen dosering på noget som helst dosisniveau.

### Køn

Begrænset materiale om tenofovirs farmakokinetik hos kvinder angiver ingen større kønseffekt.

### Etnisk oprindelse

Farmakokinetik er ikke blevet specifikt undersøgt hos forskellige etniske grupper.

### Pædiatrisk population

*Hiv-1:* Tenofovir *steady-state* farmakokinetik blev evalueret hos 8 hiv 1-inficerede unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kropsvægt  $\geq 35$  kg og hos 23 hiv 1-inficerede børn i alderen 2 til < 12 år (se tabel 10 nedenfor). Den tenofovir-eksponering, der blev opnået hos disse pædiatriske patienter, som fik daglige orale doser på 245 mg tenofovirdisoproxil eller 6,5 mg/kg kropsvægt tenofovirdisoproxil op til en maksimal dosis på 245 mg svarede til de eksponeringer, der blev opnået hos voksne, som fik 245 mg tenofovirdisoproxil en gang daglig.

**Tabel 10: Tenofovirs gennemsnitlige ( $\pm$  SD) farmakokinetiske parametre efter aldersgruppe for pædiatriske patienter**

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

*Kronisk hepatitis B:* *Steady-state* tenofovir-eksponering hos HBV-inficerede unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) i behandling med en oral, daglig dosis tenofovirdisoproxil på 245 mg var sammenlignelig med eksponeringer opnået hos voksne i behandling med tenofovirdisoproxil 245 mg en gang dagligt.

Tenofovir-eksponeringen hos HBV-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i behandling med en oral, daglig dosis tenofovirdisoproxil på 6,5 mg/kg af kropsvægten (tablet eller granulat) op til en maksimal dosis på 245 mg var sammenlignelig med de eksponeringer, der blev opnået hos hiv 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i behandling med tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg en gang dagligt op til en maksimal dosis tenofovirdisoproxil på 245 mg.

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier hos børn under 2 år.

### Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetiske parametre af tenofovir blev bestemt efter administration af en enkelt dosis af 245 mg tenofovirdisoproxil til 40 voksne patienter uden hiv-infektion, uden HBV-infektion med forskellige grader af nedsat nyrefunktion defineret i henhold til kreatininclearance (CrCl) ved *baseline* (normal nyrefunktion med CrCl > 80 ml/min; let nedsat nyrefunktion med CrCl = 50-79 ml/min; moderat nedsat nyrefunktion med CrCl = 30-49 ml/min og svært nedsat nyrefunktion med CrCl = 10-29 ml/min). Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion steg den gennemsnitlige (% variationskoefficient) eksponering af tenofovir fra 2.185 (12 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med CrCl > 80 ml/min til henholdsvis 3.064 (30 %) ng·t/ml, 6.009 (42 %) ng·t/ml og 15.985 (45 %) ng·t/ml hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Tenofovirs farmakokinetik hos voksne ikke-hæmodialyse-patienter med kreatininclearance < 10 ml/min og hos patienter med ESRD kontrolleret af peritonealdialyse eller andre former for dialyse er ikke blevet undersøgt.

Tenofovirs farmakokinetik hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt. Der foreligger ingen data for dosisbefalinger (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Nedsat leverfunktion

En enkelt dosis af 245 mg tenofovirdisoproxil blev administreret til voksne patienter uden hiv-infektion, uden HBV-infektion med forskellige grader af nedsat leverfunktion defineret i henhold til Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikationen. Der skete ingen betydelig ændring i tenofovirs farmakokinetik hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis hos disse personer. De gennemsnitlige (% variationskoefficient) tenofovir  $C_{max}$ - og  $AUC_{0-\infty}$ -værdier var henholdsvis 223 (34,8 %) ng/ml og 2.050 (50,8 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med normal leverfunktion sammenlignet med 289 (46,0 %) ng/ml og

2.310 (43,5 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion og 305 (24,8 %) ng/ml og 2.740 (44,0 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion.

#### Intracellulær farmakokinetik

I ikke-proliferende mononukleære celler i humant perifert blod (PBMC'er) konstateredes det, at tenofoviridiphosphats halveringstid var ca. 50 timer, hvorimod halveringstiden i phytohæmagglutinin-stimulerede PBMC'er var ca. 10 timer.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De non-kliniske studier af sikkerhedsfarmakologi viser ingen særlig risiko for mennesker. Resultater fra toksicitetsstudier efter gentagne doser hos rotter, hunde og aber ved eksponeringsniveauer højere end eller lig med kliniske eksponeringsniveauer og med mulig klinisk relevans omfatter nyre- og knogletoksicitet og et fald i serum-phosphat-koncentrationen. Knogletoksicitet blev diagnosticeret som osteomalaci (aber) og nedsat knoglemineralitet (BMD) (rotter og hunde). Knogletoksicitet hos unge voksne rotter og hunde forekom ved eksponeringer  $\geq 5$  gange eksponeringen hos pædiatriske eller voksne patienter; knogletoksicitet forekom hos unge inficerede aber ved meget høje eksponeringer efter subkutan dosering ( $\geq 40$  gange eksponeringen hos patienter). Fund ved studier med rotter og aber viste, at der var en stofrelateret reduktion i den intestinale absorption af phosphat med potentiel, sekundær reduktion af BMD.

Genotoksicitetsstudier viste positive resultater i *in vitro*-muselymfomanalysen, uklare resultater for en af de stammer, der blev anvendt i Ames-testen, og svagt positive resultater i UDS-testen i primære rottehepatocytter. Resultaterne var imidlertid negative i en *in vivo*-mikronukleusanalyse med museknoglemarv.

Orale karcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste kun en lav forekomst af duodenaltumorer ved en ekstremt høj dosis givet til mus. Disse tumorer har sandsynligvis ingen relevans for mennesker.

Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofoviridisproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

#### Miljøriskovurdering

Det aktive stof tenofoviridisproxil og dets primære omdannelsesprodukter er persistente i miljøet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### *Tabletter*

Croscarmellosenatrium  
Lactosemonohydrat  
Magnesiumstearat (E572)  
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Stivelse, prægelatineret

#### *Overtræk*

Glyceroltriacetat (E1518)  
Hypromellose (E464)  
Lactosemonohydrat  
Titandioxid (E171)



## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-tabletbeholder med børnesikret lukke af polypropylen indeholdende 30 filmovertrukne tabletter sammen med silicagel-tørremiddel.

Fås i pakninger, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter og pakninger, der indeholder 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. februar 2002  
Dato for seneste fornyelse: 14. december 2011

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om Viread findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viread 204 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 204 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
Hver tablet indeholder 130 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Hvide, kapselformede, filmovertrukne tabletter, der måler 15,4 mm x 7,3 mm og er præget med „GSI“ på den ene side og „250“ på den anden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### *Hiv 1-infektion*

Viread 204 mg filmovertrukne tabletter er indiceret i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv 1-inficerede, pædiatriske patienter med NRTI-resistens eller toksiciteter, der udelukker brugen af førstevalgsbehandling, i alderen 6 til < 12 år, der vejer mellem 28 kg og under 35 kg.

Valget af Viread som behandlingsform til tidligere antiretroviral-behandlede patienter med hiv 1-infektion skal baseres på individuel testning af patienternes virusresistens og/eller deres behandlingsanamnese.

#### *Hepatitis B-infektion*

Viread 204 mg filmovertrukne tabletter er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos pædiatriske patienter i alderen 6 til < 12 år, der vejer mellem 28 kg og under 35 kg med:

- kompenseret leversygdom og tegn på immunaktiv sygdom, dvs. aktiv viral replikation og vedvarende forhøjede ALAT-niveauer i serum eller histologiske tegn på moderat til svær inflammation og/eller fibrose. Med hensyn til beslutning om initiering af behandling af pædiatriske patienter se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion og/eller behandling af kronisk hepatitis B.

#### Dosering

#### *Hiv 1 og kronisk hepatitis B*

Den anbefalede dosis til behandling af hiv 1-infektion og kronisk hepatitis B hos pædiatriske patienter i alderen 6 til < 12 år, der vejer mellem 28 kg og < 35 kg, og som er i stand til at sluge filmovertrukne tabletter, er én 204 mg tablet en gang dagligt taget oralt sammen med mad.

Se Produktresuméet for Viread 123 mg og 163 mg filmovertrukne tabletter for behandlingen af hiv 1-infektion og kronisk hepatitis B hos pædiatriske patienter i alderen 6 til < 12 år, der vejer hhv. mellem 17 kg og < 22 kg og mellem 22 kg og < 28 kg.

Viread fås også som 33 mg/g granulat til behandling af hiv 1-infektion og kronisk hepatitis B hos pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år, der vejer < 17 kg, eller som ikke er i stand til at sluge filmovertrukne tabletter. Se Produktresuméet for Viread 33 mg/g granulat.

Beslutningen om behandling af pædiatriske patienter skal ske på baggrund af omhyggelige overvejelser af den individuelle patients behov og i betragtning af aktuelle retningslinjer for behandling af pædiatriske patienter, herunder værdien af histologiske oplysninger ved *baseline*. Fordelene ved langvarig virologisk suppression med fortsat behandling skal opvejes mod risikoen ved langvarig behandling, herunder udvikling af resistent hepatitis b-virus og usikkerhederne i forbindelse med virkningen på knogle- og nyretoksicitet ved langvarig behandling (se pkt. 4.4).

Serum-ALAT skal være vedvarende forhøjet i mindst 6 måneder forud for behandling af pædiatriske patienter med kompenseret leversygdom, der skyldes HBeAg-positiv kronisk hepatitis B og i mindst 12 måneder hos patienter med HBeAg-negativ sygdom.

#### Behandlingens varighed for pædiatriske patienter med kronisk hepatitis B

Behandlingens optimale varighed er ukendt. Seponering af behandlingen kan overvejes som følger:

- Hos HBeAg-positiv patienter uden levercirrose bør behandlingen administreres i mindst 12 måneder efter HBe-serokonversion (tab af HBeAg og tab af HBV-dna med anti-HBe-påvisning i to på hinanden følgende serumprøver med mindst 3-6 måneders mellemrum) er bekræftet eller indtil HBs-serokonversion eller der er manglende virkning (se pkt. 4.4). Serum-ALAT- og HBV-dna-niveauer bør følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen for at kunne påvise et eventuelt sent virologisk tilbagefald.
- Hos HBeAg-negativ patienter uden levercirrose bør behandlingen administreres mindst indtil HBs-serokonversion, eller indtil der er tegn på manglende virkning. Seponering af behandlingen kan også overvejes, når der er opnået stabil virologisk suppression (dvs. i mindst 3 år), så længe serum-ALAT- og HBV-dna-niveauer følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen for at kunne påvise et eventuelt sent virologisk tilbagefald. Ved langvarig behandling i mere end 2 år tilrådes regelmæssig revurdering for at bekræfte, at det fortsat er hensigtsmæssigt for patienten at fortsætte den valgte behandling.

#### *Manglende dosis*

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Viread i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Viread sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Viread i mere end 12 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Viread, skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Viread, skal patienten ikke tage en ny dosis.

#### Særlige populationer

##### *Nedsat nyrefunktion*

Anvendelsen af tenofovirdisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

##### *Nedsat leverfunktion*

Justering af dosis er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hvis Viread 204 mg filmovertrukne tabletter seponeres hos patienter med samtidig hiv-infektion og hepatitis B-virus (HBV), skal disse patienter monitoreres tæt for tegn på eksacerbation af hepatitis (se pkt. 4.4).

#### *Pædiatrisk population*

Tenofovirdisoproxils sikkerhed og virkning hos hiv 1-inficerede børn eller børn med kronisk hepatitis B under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Viread 204 mg filmovertrukne tabletter skal tages oralt en gang dagligt sammen med mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

Alle HBV-inficerede patienter bør tilbydes hiv-antistof test før start af behandlingen med tenofovirdisoproxil (se *Samtidig infektion med hiv 1 og hepatitis B* nedenfor).

#### *Hepatitis B*

Patienterne skal underrettes om, at det ikke er påvist, at tenofovirdisoproxil forebygger risikoen for overførsel af HBV til andre ved seksuel kontakt eller kontaminering af blod. Der skal fortsat anvendes hensigtsmæssige forsigtighedsregler.

#### Samtidig administration af andre lægemidler

- Viread bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.
- Viread bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil.
- Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

#### Trestofsbehandling med nukleosider/nukleotider

Hos hiv-patienter er der rapporteret om høj forekomst af manglende virologisk virkning og om resistensudvikling, begge på et tidligt tidspunkt, når tenofovirdisoproxil blev kombineret med lamivudin og abacavir eller med lamivudin og didanosin, der blev administreret en gang dagligt.

#### Påvirkning af nyrer og knogler hos den voksne population

##### *Påvirkning af nyrer*

Tenofovir elimineres primært via nyrerne. Der er rapporteret nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin, hypofosfatæmi og proksimal tubulopati (herunder Fanconis syndrom) ved brug af tenofovirdisoproxil i klinisk praksis (se pkt. 4.8).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Tenofovirs renale sikkerhed er kun blevet undersøgt i et meget begrænset omfang hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 80 ml/min).

##### *Påvirkning af knogler*

Knogleabnormiteter såsom osteomalaci, der kan manifestere sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter, og som i sjældne tilfælde kan medvirke til frakturer, kan forekomme i forbindelse med proksimal renal tubulopati induceret af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.8).

Fald i knoglemineraltæthed (BMD) er blevet observeret med tenofovirdisoproxil i randomiserede kontrollerede, kliniske forsøg med en varighed op til 144 uger hos hiv- eller HBV-inficerede patienter (se pkt. 4.8 og 5.1). Disse fald i BMD blev generelt forbedret efter behandlingsophør.

I andre studier (prospektive studier og tværsnitstudier) sås de mest udtalte reduktioner i BMD hos patienter, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil som del af et regime indeholdende en boostet proteasehæmmer. I betragtning af knogleabnormiteter forbundet med tenofoviridisoproxil og begrænsningerne af langtidsdata vedrørende tenofoviridisoproxils virkning på knoglesundhed og frakturrisiko, bør alternative behandlingsregimer generelt overvejes til patienter med osteoporose eller med tidligere knoglefrakturer.

Hvis der er formodning om knogleabnormiteter, eller disse påvises, skal relevant konsultation foretages.

#### Påvirkning af nyrer og knogler hos den pædiatriske population

Der er usikkerheder i forbindelse med virkningen af langvarig behandling på knogle- og nyretoksicitet. Desuden kan reversibiliteten af nyretoksicitet ikke helt sikres. Derfor anbefales en multidisciplinær fremgangsmåde for på tilstrækkelig vis at afveje balancen mellem risici og fordele ved behandlingen for hver enkelt patient, bestemme hensigtsmæssig monitorering i løbet af behandlingen (herunder en beslutning om at seponere behandlingen) og overveje behovet for tilskud.

#### *Påvirkning af nyrer*

Nyre bivirkninger i overensstemmelse med proximal renal tubulopati er blevet rapporteret hos hiv-inficerede, pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i det kliniske studie GS-US-104-0352 (se pkt. 4.8 og 5.1).

#### *Nyremonitorering*

Det anbefales, at man bedømmer nyrefunktionen (kreatininclearance og serumphosphat) hos alle patienter forud for initiering af behandlingen med tenofoviridisoproxil og den skal monitoreres efter to til fire ugers behandling, efter tre måneders behandling og derefter hver tredje til sjette måned hos patienter uden renale risikofaktorer. Hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion er hyppigere monitorering af nyrefunktionen nødvendig.

#### *Nyrebehandling*

Hvis serumphosphat bekræftes til at være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos pædiatriske patienter, der får tenofoviridisoproxil, skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentration i blodet samt uringlucose-koncentration (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis der er formodning om nyreabnormiteter, eller disse påvises, skal konsultation med en nefrolog foretages for at overveje at seponere behandlingen med tenofoviridisoproxil. Det bør også overvejes at seponere behandlingen med tenofoviridisoproxil i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager.

#### *Samtidig administration og risiko for nyretoksicitet*

Brug af tenofoviridisoproxil bør undgås med samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel (f.eks. aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2). Hvis samtidig brug af tenofoviridisoproxil og nefrotoksiske lægemidler er uundgåelig, skal nyrefunktionen monitoreres ugentligt.

Hos patienter i behandling med tenofoviridisoproxil med risikofaktorer for renal dysfunktion er der blevet rapporteret tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af højdosisbehandling med non-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og behandling med flere NSAID'er. Hvis tenofoviridisoproxil administreres sammen med et NSAID, skal nyrefunktionen monitoreres på tilstrækkelig vis.

En større risiko for nedsat nyrefunktion er blevet rapporteret hos patienter, der fik tenofoviridisoproxil i kombination med en ritonavir- eller cobicistat-boostet proteasehæmmer. Nøje monitorering af nyrefunktionen er påkrævet hos disse patienter (se pkt. 4.5). Hos patienter med renale risikofaktorer skal administration af tenofoviridisoproxil sammen med en boostet proteasehæmmer evalueres nøje.

Tenofoviridisoproxil er ikke klinisk vurderet hos patienter, der får lægemidler, som udskilles via det samme renale system, herunder transportproteinerne *human organic anion transporter* (hOAT) 1 og 3

eller MRP 4 (f.eks. cidofovir, et lægemiddel, der er kendt for at virke nefrotoksisk). Disse renale transportproteiner (hOAT1) kan være ansvarlige for tubulær sekretion og til dels for renal elimination af tenofovir og cidofovir. Farmakokinetikken af disse lægemidler, som udskilles via det samme renale system, herunder transportproteinerne (hOAT) 1 og 3 eller MRP 4, kan derfor forandre sig, hvis de administreres samtidig. Medmindre det er klart nødvendigt, anbefales samtidig brug af disse lægemidler, som udskilles via samme renale system, ikke, men hvis samtidig brug er uundgåelig, bør nyrefunktionen monitoreres en gang om ugen (se pkt. 4.5).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Anvendelsen af tenofovirdisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Tenofovirdisoproxil bør ikke initieres til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, og bør seponeres hos pædiatriske patienter, som udvikler nedsat nyrefunktion i løbet af behandlingen med tenofovirdisoproxil.

#### *Påvirkning af knogler*

Viread kan forårsage en reduktion i BMD. Virkningerne af ændringer i BMD associeret med tenofovirdisoproxil på knoglesundheden på længere sigt og fremtidig frakturrisiko er uvis (se pkt. 5.1).

Hvis knogleabnormiteter påvises eller mistænkes hos pædiatriske patienter, skal konsultation med en endokrinolog og/eller en nefrolog foretages.

#### Leversygdom

Tenofovir og tenofovirdisoproxil metaboliseres ikke af leverenzymmer. Der er udført et farmakokinetisk studie hos voksne patienter uden hiv-infektion med forskellige grader af nedsat leverfunktion. Der blev ikke observeret nogen signifikant farmakokinetisk ændring hos disse patienter (se pkt. 5.2).

#### *Hepatitis-eksacerbationer*

*Opblussen under behandlingen:* Spontan eksacerbation af kronisk hepatitis B er relativt almindeligt og karakteriseret af forbigående stigninger i serum-ALAT. Efter opstart af antiviral behandling kan serum-ALAT stige hos nogle patienter (se pkt. 4.8). Hos patienter med kompenseret leversygdom er disse stigninger i serum-ALAT generelt hverken ledsaget af en stigning i serum-bilirubin-koncentrationen eller af hepatisk dekomensation. Patienter med levercirrose kan have større risiko for hepatisk dekomensation efter hepatitis-eksacerbation og skal derfor monitoreres tæt under behandlingen.

*Opblussen efter seponering af behandlingen:* Akut hepatitis-eksacerbation er også blevet rapporteret hos patienter efter seponering af hepatitis B-behandlingen. En eksacerbation efter behandlingen er normalt forbundet med stigning i HBV-dna, og størstedelen af tilfældene forekommer at være selvbegrænsende. Der er imidlertid blevet rapporteret om alvorlige eksacerbationer, herunder dødsfald. Leverfunktionen bør monitoreres i regelmæssige intervaller, både med klinisk kontrol og laboratoriekontroller, i mindst 6 måneder efter seponering af hepatitis B behandlingen. Genoptagelse af hepatitis B-behandlingen kan om relevant være nødvendig. Behandlingen bør ikke seponeres hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose, da eksacerbation efter behandlingen kan føre til hepatisk dekomensation.

En opblussen af leversygdommen er særligt alvorlig og nogle gange letal hos patienter med dekomenseret leversygdom.

*Samtidig infektion med hepatitis C eller D:* Der findes ingen data om virkningen af tenofovir hos patienter med samtidig infektion med hepatitis C- eller D-virus.

*Samtidig infektion med hiv 1 og hepatitis B:* På grund af risikoen for udvikling af hiv-resistens skal tenofovirdisoproxil kun anvendes som en del af en passende, antiretroviral kombinationsbehandling hos patienter med samtidig hiv/HBV-infektion. Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART) og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardprocedurer. Hvis der er tegn på, at leversygdommen forværres hos sådanne

patienter, skal man overveje at seponere eller foretage et ophold i behandlingen. Det skal imidlertid bemærkes, at stigninger i ALAT kan være en del af HBV-clearance under behandling med tenofovir, se *Hepatitis-eksacerbationer* ovenfor.

#### Brug sammen med visse antivirale lægemidler mod hepatitis C

Det er vist, at samtidig administration af tenofovirdisoproxil og ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir øger plasmakoncentrationen af tenofovir, især ved brug af en hiv-behandling, der indeholder tenofovirdisoproxil og en farmakokinetisk booster (ritonavir eller cobicistat). Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og en farmakokinetisk booster er ikke klarlagt. De potentielle risici og fordele ved samtidig administration af ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og tenofovirdisoproxil i kombination med en boostet hiv-proteasehæmmer (f.eks. atazanavir eller darunavir) skal overvejes, især hos patienter med øget risiko for renal dysfunktion. Patienter, der får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir sammen med tenofovirdisoproxil og en boostet hiv-proteasehæmmer bør overvåges for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil.

#### Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtstigning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

#### Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad, dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanalogue *in utero* og/eller postnalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

#### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

#### Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body

Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

### Hjælpstoffer

Viread 204 mg filmovertrukne tabletter indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

På basis af resultaterne af *in vitro*-studier og tenofovirs kendte eliminationsvej er risikoen for CYP450-medierede interaktioner, hvor tenofovir er involveret sammen med andre lægemidler, lav.

### Samtidig brug anbefales ikke

Viread bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.

Viread bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil.

### *Didanosin*

Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4 og tabel 1).

### *Lægemidler, som udskilles gennem nyrerne*

Da tenofovir primært udskilles gennem nyrerne, kan administration af tenofovirdisoproxil samtidig med lægemidler, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær secernering via transportproteinerne hOAT 1, hOAT 3 eller MRP 4 (f.eks. cidofovir), øge serumkoncentrationerne af tenofovir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.

Brug af tenofovirdisoproxil bør undgås ved samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel. Eksempler herpå omfatter, men er ikke begrænsede til, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Da tacrolimus kan påvirke nyrefunktionen, anbefales tæt monitorering, når det administreres samtidigt med tenofovirdisoproxil.

### Andre interaktioner

Interaktioner mellem tenofovirdisoproxil og andre lægemidler ses i tabel 1 nedenfor (stigning er angivet som „↑“, fald som „↓“, ingen ændring som „↔“, to gange dagligt som „b.i.d.“, en gang dagligt som „q.d.“).



**Tabel 1: Interaktioner mellem tenofovirdisoproxil og andre lægemidler**

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale lægemidler</b>		
<b>Proteasehæmmere</b>		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % $C_{max}$ : ↓ 28 % $C_{min}$ : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % $C_{max}$ : ↑ 34 % $C_{min}$ : ↑ 29 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Lopinavir/ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ingen signifikant virkning på de farmakokinetiske parametre for lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↑ 51 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Darunavir/ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Ingen signifikant virkning på de farmakokinetiske parametre for darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % $C_{min}$ : ↑ 37 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
<b>NRTIer</b>		
Didanosin	Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60 % stigning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).  Øget systemisk eksponering for didanosin kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin ved en dosis på 400 mg dagligt er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forhøjer niveauet af phosphoryleret (dvs. aktiv) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofovirdisoproxil er blevet sat i forbindelse med rapporter om en høj forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion.
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	Tenofovidisoproxil bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoxil (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
<b>Antivirale midler mod hepatitis C-virus</b>		
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>	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C <sub>max</sub> : ↑ 68 % C <sub>min</sub> : ↑ 118 %  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42 %  Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63 %  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45 %  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47 % C <sub>min</sub> : ↑ 47 %	<p>Ø Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<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>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C<sub>max</sub>: ↑ 64 % C<sub>min</sub>: ↑ 59 %</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<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>	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan medføre forstærkede bivirkninger af tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<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>	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Dolutegravir AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C <sub>max</sub> : ↑ 61 % C <sub>min</sub> : ↑ 115 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<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>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % C <sub>max</sub> : ↓ 38 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % C <sub>min</sub> : ↔  Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C <sub>max</sub> : ↑ 55 % C <sub>min</sub> : ↑ 52 %	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<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>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42 % C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>



Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<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>	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<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>	Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz forventes at reducere plasmakoncentrationen af velpatasvir. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz-indeholdende regimer frarådes.

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<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>	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir/voxicaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxicaprevir: 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>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 48 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxicaprevir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voxicaprevir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
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> : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.

<sup>1</sup> Data genereret ved samtidig dosering af ledipasvir/sofosbuvir. Forskudt administration (12 timers mellemrum) gav tilsvarende resultater.

<sup>2</sup> Den primære cirkulerende sofosbuvirmetabolit.

<sup>3</sup> Studiet blev udført med yderligere voxilaprevir 100 mg for at opnå de forventede voxilaprevir-eksponeringer hos HCV-inficerede patienter.

#### Studier, der blev udført med andre lægemidler

Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofoviridisoproxil blev administreret sammen med emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir-booster), methadon, ribavirin, rifampicin, tacrolimus eller hormonantikonceptionsmidlet norgestimat/ethinylestradiol.

Tenofoviridisoproxil skal tages sammen med mad, da mad forbedrer tenofovirs biotilgængelighed (se pkt. 5.2).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 graviditetsudfald) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med tenofoviridisoproxil. Dyrestudier indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis det er indiceret, kan anvendelse af tenofoviridisoproxil overvejes under graviditet.

I litteraturen er eksponering for tenofoviridisoproxil i graviditetens tredje trimester blevet påvist at reducere risikoen for transmission af HBV fra moder til barn, hvis tenofoviridisoproxil gives til mødre i tillæg til hepatitis-B immunglobulin og hepatitis-B vaccine til spædbørn.

I tre kontrollerede kliniske forsøg fik i alt 327 gravide kvinder med kronisk HBV-infektion administreret tenofoviridisoproxil (245 mg) en gang dagligt fra graviditetsuge 28 til 32 frem til 1-2 måneder efter fødslen. Kvinderne og deres spædbørn blev fulgt i op til 12 måneder efter fødslen. Der er ikke fremkommet nogen sikkerhedssignaler fra disse data.

##### Amning

Hvis den nyfødte behandles tilstrækkeligt for forebyggelse af hepatitis B ved fødslen, kan en mor med hepatitis B generelt amme sit spædbarn.

Tenofovir udskilles i human mælk i meget lave mængder og eksponering af spædbørn gennem modermælk anses som ubetydelig. Selvom langtidsdataene er begrænsede, er der ikke rapporteret nogen bivirkninger hos ammede spædbørn, og HBV-inficerede mødre, der tager tenofovirdisoproxil kan amme.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede mødre undlader at amme deres spædbørn.

#### Fertilitet

Der er begrænsede kliniske data hvad angår virkningen af tenofovirdisoproxil på fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen skadelige virkninger af tenofovirdisoproxil på fertiliteten.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør dog underrettes om, at svimmelhed er blevet indberettet som en bivirkning under behandling med tenofovirdisoproxil.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofil

*Hiv 1 og hepatitis B:* Hos patienter, der behandles med tenofovirdisoproxil, er der rapporteret sjældne tilfælde af nedsat nyrefunktion, nyresvigt og ikke almindeligt forekommende hændelser af proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom), som nogle gange kan medføre knogleabnormiteter (i sjældne tilfælde er det rapporteret som medvirkende årsag til frakturer). Nyrefunktionen bør monitoreres hos patienter, som får Viread (se pkt. 4.4).

*Hiv 1:* Ca. 1/3 af patienterne kan forventes at få bivirkninger i forbindelse med behandling med tenofovirdisoproxil i kombination med andre antiretrovirale midler. Disse bivirkninger er som regel lette til moderate gastrointestinale symptomer. Ca. 1 % af de tenofovirdisoproxil-behandlede voksne patienter seponerede behandlingen på grund af gastrointestinale symptomer.

*Hepatitis B:* Ca. 1/4 af patienterne kan forventes at få bivirkninger i forbindelse med behandling med tenofovirdisoproxil; de fleste af dem er lette. I kliniske studier med HBV-inficerede patienter, var den hyppigst forekommende bivirkning med tenofovirdisoproxil kvalme (5,4 %).

Der er rapporteret akut hepatitis-eksacerbation, både under behandling og efter seponering af hepatitis B-behandling (se pkt. 4.4).

#### Resumé af bivirkninger i tabelform

Vurderingen af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil er baseret på sikkerhedsdata fra kliniske studier og erfaringer efter markedsføring. Alle bivirkninger vises i tabel 2.

*Kliniske studier, hiv 1:* Vurderingen af bivirkninger med data fra kliniske studier med hiv 1-inficerede patienter er baseret på erfaringer fra to studier, hvor 653 behandlingserfarne voksne patienter fik behandling med tenofovirdisoproxil (n = 443) eller placebo (n = 210) i kombination med andre antiretrovirale lægemidler i 24 uger, og ligeledes fra et dobbeltblindt, sammenlignende, kontrolleret studie, hvor 600 behandlingsnaive voksne patienter fik behandling med 245 mg tenofovirdisoproxil (n = 299) eller stavudin (n = 301) i kombination med lamivudin og efavirenz i 144 uger.

*Kliniske studier, hepatitis B:* Vurdering af bivirkningsdata fra kliniske studier med HBV-patienter er primært baseret på erfaringer fra to dobbeltblinde, sammenlignende, kontrollerede studier, hvor 641 voksne patienter med kronisk hepatitis B og kompenseret leversygdom blev behandlet med 245 mg tenofovirdisoproxil dagligt (n = 426) eller 10 mg adefovirdipivoxil dagligt (n = 215) i 48 uger. De bivirkninger, der blev observeret ved fortsat behandling i 384 uger, var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for tenofovirdisoproxil. Efter en indledende reduktion på ca. -4,9 ml/min (ved

anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) eller -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ved anvendelse af modification of diet in renal disease [MDRD]-ligningen) efter de første 4 ugers behandling var hastigheden af den årlige reduktion i nyrefunktionen efter *baseline*, der blev rapporteret hos patienter behandlet med tenofoviridisoproxil, -1,41 ml/min pr. år (ved anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) og -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pr. år (ved anvendelse af MDRD-ligningen).

*Patienter med dekompenaseret leversygdom:* Sikkerhedsprofilen for tenofoviridisoproxil hos patienter med dekompenaseret leversygdom blev vurderet i et dobbeltblindt, aktivt kontrolleret studie (GS-US-174-0108), hvor voksne patienter fik behandling med tenofoviridisoproxil (n=45) eller emtricitabin plus tenofoviridisoproxil (n=45) eller entecavir (n=22) i 48 uger.

I behandlingsarmen med tenofoviridisoproxil seponerede 7 % af patienterne behandlingen på grund af en bivirkning, 9 % af patienterne fik bekræftet forhøjelse i serumkreatinin på  $\geq 0,5$  mg/dl eller bekræftet serumphosphat på  $< 2$  mg/dl til og med uge 48. Der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem de kombinerede tenofovirarme og armen med entecavir. Efter 168 uger oplevede 16 % (7/45) i tenofoviridisoproxil-gruppen, 4 % (2/45) i emtricitabin plus tenofoviridisoproxil-gruppen og 14 % (3/22) i entecavir-gruppen tolerabilitetssvigt. 13 % (6/45) i tenofoviridisoproxil-gruppen, 13 % (6/45) i emtricitabin plus tenofoviridisoproxil-gruppen og 9 % (2/22) i entecavir-gruppen havde en bekræftet stigning i serumkreatinin på  $\geq 0,5$  mg/dl eller bekræftet serumphosphat på  $< 2$  mg/dl.

Ved uge 168 var hyppigheden af dødsfald i denne population af patienter med dekompenaseret leversygdom 13 % (6/45) i tenofoviridisoproxil-gruppen, 11 % (5/45) i emtricitabin plus tenofoviridisoproxil-gruppen og 14 % (3/22) i entecavir-gruppen. Hyppigheden af hepatocellulært karcinom var 18 % (8/45) i tenofoviridisoproxil-gruppen, 7 % (3/45) i emtricitabin plus tenofoviridisoproxil-gruppen og 9 % (2/22) i entecavir-gruppen.

Forsøgspersoner med en høj CPT-score ved *baseline* havde en større risiko for at udvikle alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4).

*Patienter med lamivudin-resistent kronisk hepatitis B:* Der blev ikke identificeret nye bivirkninger af tenofoviridisoproxil i et randomiseret, dobbeltblindt studie (GS-US-174-0121), hvor 280 lamivudin-resistente patienter fik tenofoviridisoproxil (n = 141) eller emtricitabin/tenofoviridisoproxil (n = 139) i 240 uger.

Bivirkninger med mistænkt (eller i det mindste en mulig) forbindelse med behandling er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) eller sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ).

**Tabel 2: Resumé af bivirkninger forbundet med tenofoviridisoproxil baseret på erfaringer fra kliniske studier og efter markedsføring**

Hyppighed	Tenofoviridisoproxil
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Meget almindelig:	hypofosfatæmi <sup>1</sup>
Ikke almindelig:	hypokaliæmi <sup>1</sup>
Sjælden:	laktatacidose
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig:	svimmelhed
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig:	diarré, opkastning, kvalme
Almindelig:	flatulens
Ikke almindelig:	pancreatitis
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Almindelig:	forhøjede aminotransferaser
Sjælden:	steatosis hepatis, hepatitis

Hyppighed	Tenofovirdisoproxil
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Meget almindelig:	udslæt
Sjælden:	angioødem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Almindelig	fald i knoglemineraltæthed <sup>3</sup>
Ikke almindelig:	rabdomyolyse <sup>1</sup> , muskelsvækkelse <sup>1</sup>
Sjælden:	osteomalaci (manifesterer sig som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) <sup>1,2</sup> , myopati <sup>1</sup>
<i>Nyrer og urinveje:</i>	
Ikke almindelig:	øget kreatinin, proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom)
Sjælden:	akut nyresvigt, nyresvigt, akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis) <sup>2</sup> , nefrogen diabetes insipidus
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Meget almindelig:	asteni

<sup>1</sup> Denne bivirkning kan forekomme som resultat af proksimal renal tubulopati. Den anses ikke som årsagsmæssigt forbundet med tenofovirdisoproxil, hvis denne tilstand ikke er til stede.

<sup>2</sup> Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring, men blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier eller i programmet for forlænget adgang til tenofovirdisoproxil. Hyppighedskategorien 'ikke almindelig' blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret for tenofovirdisoproxil i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier og i programmet for forlænget adgang (n=7.319).

<sup>3</sup> Hyppigheden af denne bivirkning blev estimeret baseret på sikkerhedsdata afledt fra forskellige kliniske studier med TDF hos HBV-inficerede patienter. Se også pkt. 4.4 og 5.1.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Hiv 1 og hepatitis B:*

##### *Nedsat nyrefunktion*

Da Viread kan forårsage nyreskader, anbefales monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4 og 4.8 *Resumé af sikkerhedsprofil*). Proksimal renal tubulopati gik generelt væk eller blev bedre efter seponering af tenofovirdisoproxil. Hos nogle patienter gik reduktionen i kreatininclearance imidlertid ikke helt væk, trods seponering af tenofovirdisoproxil. Patienter med risiko for nedsat nyrefunktion (såsom patienter med renale risikofaktorer ved *baseline* eller fremskreden hiv-sygdom eller patienter, der samtidig fik nefrotoksiske lægemidler) har en øget risiko for at opleve en ufuldstændig bedring af nyrefunktionen, trods seponering af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.4).

##### *Laktatacidose*

Der er rapporteret tilfælde af laktatacidose med tenofovirdisoproxil alene eller i kombination med andre antiretrovirale midler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom patienter med dekomenseret leversygdom, eller patienter der får samtidige lægemidler, der vides at inducere laktatacidose, har en større risiko for at få svær laktatacidose under behandling med tenofovirdisoproxil, herunder med letal udgang.

#### *Hiv 1:*

##### *Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

##### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

##### *Osteonekrose*

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

### *Hepatitis B:*

#### *Hepatitis-eksacerbationer under behandling*

I studier med nukleosid-naive patienter forekom der efter behandlingsstart stigninger i ALAT > 10 gange ULN (øvre grænse af normalværdien) og > 2 gange *baseline* hos 2,6 % af de tenofoviridisoproxil-behandlede patienter. ALAT-stigninger forekom med en mediantid fra behandlingsstart på 8 uger. Disse stigninger forsvandt ved fortsat behandling og var i de fleste tilfælde associeret med en reduktion i virusmængden på  $\geq 2 \log_{10}$  kopier/ml, som gik forud for eller faldt sammen med ALAT-stigningen. Der anbefales periodisk monitorering af leverfunktionen under behandling (se pkt. 4.4).

#### *Hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandling*

Hos HBV-inficerede patienter er der forekommet klinisk og laboratoriemæssig evidens for hepatitis-eksacerbationer efter seponering af HBV-behandling (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

#### *Hiv 1:*

Vurderingen af bivirkninger er baseret på to randomiserede studier (studie GS-US-104-0321 og studie GS-US-104-0352) med 184 hiv 1-inficerede pædiatriske patienter (i alderen 2 til < 18 år), der blev behandlet med tenofoviridisoproxil (n = 93) eller placebo/aktiv komparator (n = 91) i kombination med andre antiretrovirale midler i 48 uger (se pkt. 5.1). De observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter, der fik behandling med tenofoviridisoproxil var overensstemmende med dem, der blev observeret i kliniske studier af tenofoviridisoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 *Resumé af bivirkninger i tabelform* og 5.1).

Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos hiv 1-inficerede unge var BMD Z-resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofoviridisoproxil, lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo. Hos hiv 1-inficerede børn var BMD Z-resultater hos forsøgspersoner, der skiftede til tenofoviridisoproxil, lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som bibeholdt deres stavudin- eller zidovudin-holdige behandlinger (se pkt. 4.4 og 5.1).

I studie GS-US-104-0352 seponerede 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofoviridisoproxil (median tenofoviridisoproxil-eksponering 331 uger), studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofoviridisoproxil. 7 patienter havde en estimeret glomerulær filtreringshastighed (GFR) mellem 70 og 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Blandt disse oplevede 3 patienter en klinisk betydningsfuld reduktion i estimeret GFR, som bedredes efter seponering af tenofoviridisoproxil.

#### *Kronisk hepatitis B*

Vurderingen af bivirkninger er baseret på ét randomiseret studie (studie GS-US-174-0115) med 106 unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kronisk hepatitis B, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger og på et andet randomiseret studie (studie GS-US-174-0144) med 89 patienter med kronisk hepatitis B (i alderen 2 til < 12 år), der blev behandlet med tenofoviridisoproxil (n = 60) eller placebo (n = 29) i 48 uger. De observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter, som blev behandlet med tenofoviridisoproxil svarede til de bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier med tenofoviridisoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 *Resumé af bivirkninger i tabelform* og 5.1).

Reduktioner i BMD er blevet observeret hos HBV-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 18 år. BMD Z-resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofoviridisoproxil, var lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

### Andre særlige populationer

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Anvendelsen af tenofoviridisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).



### *Hepatitis eksacerbationer efter seponering af behandling*

Hos hiv-inficerede patienter med samtidig HBV-infektion er der forekommet klinisk og laboratoriemæssig evidens for hepatitis efter seponering af tenofoviridisoproxil (se pkt. 4.4).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Såfremt der forekommer overdosering, skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8 og 5.3), og der skal gives støttende standardbehandling efter behov.

### Behandling

Tenofovir kan fjernes ved hæmodialyse; median hæmodialyse-clearance af tenofovir er 134 ml/min. Det vides ikke, om tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; nukleosid og nukleotid reverse transkriptasehæmmere, ATC-kode: J05AF07

### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Tenofoviridisoproxilfumarat er fumaratsaltet af et prodrug af tenofoviridisoproxil. Tenofoviridisoproxil absorberes og omdannes til det aktive stof tenofovir, som er en nukleosidmonophosphat (nukleotid)-analog. Tenofovir omdannes derefter af konstitutivt eksprimerede cellezymer til den aktive metabolit, tenofovidiphosphat, en obligat kædeblokker. Tenofovidiphosphat har en intracellulær halveringstid på 10 timer i aktiverede og 50 timer i hvilende mononukleære celler i perifert blod (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC'er). Tenofovidiphosphat hæmmer hiv 1-reverse-transkriptase og HBV-polymerase ved direkte bindingskonkurrence med det naturlige deoxyribonukleotidsubstrat og - efter indføjelse i dna - ved dna-kædeblokering. Tenofovidiphosphat er en svag hæmmer af de cellulære polymeraser  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\gamma$ . Ved koncentrationer på op til 300  $\mu\text{mol/l}$  har tenofovir tilmed ikke vist effekt på syntesen af mitokondrie-dna eller produktionen af mælkesyre ved *in vitro*-analyser.

### *Data vedrørende hiv*

*Hiv-antiviral aktivitet in vitro:* Den koncentration af tenofovir, der kræves til 50 % hæmning ( $EC_{50}$ ) af laboratorie-vildtypestammen hiv 1<sub>IIB</sub>, er 1-6  $\mu\text{mol/l}$  ved lymfoide cellelinjer og 1,1  $\mu\text{mol/l}$  mod primære hiv 1 subtype B isolater i PBMC'er. Tenofovir er også aktivt mod hiv 1-subtyperne A, C, D, E, F, G og O og mod hiv<sub>BaL</sub> ved primære monocyt-/makrofagceller. Tenofovir er desuden aktivt *in vitro* mod hiv 2 med en  $EC_{50}$  på 4,9  $\mu\text{mol/l}$  ved MT-4-celler.

*Resistens:* Stammer af hiv 1 med nedsat følsomhed over for tenofovir og en K65R-mutation ved reverse transkriptase er blevet udsøgt *in vitro* og hos nogle patienter (se Klinisk virkning og sikkerhed). Tenofoviridisoproxil bør undgås hos tidligere antiretroviral-behandlede patienter med stammer, som har K65R-mutationen (se pkt. 4.4). Desuden er en K70E-substitution i hiv 1-reverse transkriptase blevet selekteret af tenofovir, hvilket fører til en nedsat følsomhed for tenofovir på lavt niveau.

Kliniske studier med tidligere behandlede patienter har vurderet anti-hiv-aktiviteten af 245 mg tenofoviridisoproxil mod hiv 1-stammer med resistens over for nukleosidhæmmere. Resultaterne

indikerer, at patienter, hvis hiv udtrykte 3 eller flere thymidin-analog-forbundne mutationer (*TAMs*), som omfattede enten M41L- eller L210W-reverse transkriptase-mutation, viste reduceret respons over for behandlingen med 245 mg tenofoviridisoproxil.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Den gavnlige effekt af tenofoviridisoproxil hos tidligere behandlede og behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne er blevet påvist i studier af henholdsvis 48 ugers og 144 ugers varighed.

I studie GS-99-907 blev 550 behandlingserfarne voksne patienter behandlet med placebo eller 245 mg tenofoviridisoproxil i 24 uger. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 427 celler/mm<sup>3</sup>, den gennemsnitlige hiv 1-rna-plasmakoncentration ved *baseline* var 3,4 log<sub>10</sub> kopier/ml (78 % af patienterne havde en virusmængde på < 5.000 kopier/ml) og den gennemsnitlige varighed af forudgående hiv-behandling var 5,4 år. Genotypeanalyse ved *baseline* af hiv-isolater fra 253 patienter afslørede, at 94 % af patienterne havde hiv 1-resistensmutationer i forbindelse med nukleosid reverse transkriptasehæmmere, 58 % havde mutationer i forbindelse med proteasehæmmere og 48 % havde mutationer i forbindelse med non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere.

Ved uge 24 var den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* i log<sub>10</sub> plasmakoncentrationer af hiv 1-rna-niveauer (DAVG<sub>24</sub>) -0,03 log<sub>10</sub> kopier/ml og -0,61 log<sub>10</sub> kopier/ml for placebogruppen og 245 mg tenofoviridisoproxil gruppen (p < 0,0001). En statistisk signifikant forskel til gunst for 245 mg tenofoviridisoproxil sås i den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* efter 24 uger (DAVG<sub>24</sub>) for CD4-celletallet (+13 celler/mm<sup>3</sup> for 245 mg tenofoviridisoproxil *versus* -11 celler/mm<sup>3</sup> for placebo, p-værdi = 0,0008). Den antivirale respons over for tenofoviridisoproxil holdt sig i 48 uger (DAVG<sub>48</sub> var -0,57 log<sub>10</sub> kopier/ml, procentdelen af patienter med hiv 1-rna under 400 eller 50 kopier/ml var henholdsvis 41 % og 18 %). 8 patienter (2 %) behandlet med 245 mg tenofoviridisoproxil udviklede K65R mutationen inden for de første 48 uger.

Den 144-ugers, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede fase af studie GS-99-903 vurderede effekten og sikkerheden af 245 mg tenofoviridisoproxil *versus* stavudin ved anvendelse i kombination med lamivudin og efavirenz hos behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 279 celler/mm<sup>3</sup>, den gennemsnitlige hiv 1-rna-plasmakoncentration ved *baseline* var 4,91 log<sub>10</sub> kopier/ml, 19 % af patienterne havde symptomatisk hiv 1-infektion og 18 % havde aids. Patienter blev stratificeret efter hiv 1-rna og CD4-tal ved *baseline*. 43 % af patienterne havde en virusmængde ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml og 39 % havde CD4-celletal på < 200 celler/ml.

Ved behandlingsintentionanalyse (manglende data og skift i antiretroviral behandling (ART) blev betragtet som svigt) var procentdelen af patienter med hiv 1-rna under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml i uge 48 af behandlingen henholdsvis 80 % og 76 % i 245 mg tenofoviridisoproxil behandlingsarmen, sammenlignet med 84 % og 80 % i stavudin behandlingsarmen. I uge 144 var procentdelen af patienter med hiv 1-rna under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml henholdsvis 71 % og 68 % i 245 mg tenofoviridisoproxil-armen sammenlignet med 64 % og 63 % i stavudinarmen.

Den gennemsnitlige ændring fra *baseline* for hiv 1-rna og CD4-tal i uge 48 af behandlingen var næsten ens i begge behandlingsgrupper (-3,09 og -3,09 log<sub>10</sub> kopier/ml; +169 og 167 celler/mm<sup>3</sup> i henholdsvis 245 mg tenofoviridisoproxil og stavudin gruppen). I uge 144 af behandlingen forblev den gennemsnitlige ændring fra *baseline* næsten ens i begge behandlingsgrupper (-3,07 og -3,03 log<sub>10</sub> kopier/ml; +263 og +283 celler/mm<sup>3</sup> i henholdsvis 245 mg tenofoviridisoproxil-gruppen og stavudingruppen). En konsistent respons på behandling med 245 mg tenofoviridisoproxil sås uden hensyn til hiv 1-rna og CD4-tal ved *baseline*.

K65R-mutationen sås hos en lidt højere procentdel af patienter i tenofoviridisoproxil gruppen end den aktive kontrolgruppe (2,7 % *versus* 0,7 %). Efavirenz- eller lamivudinresistens opstod enten forud for eller samtidig med udviklingen af K65R i alle tilfælde. 8 patienter i 245 mg tenofoviridisoproxil-armen havde hiv med K65R-mutation, 7 af disse opstod i løbet af de første 48 uger af behandlingen og den sidste i uge 96. Der blev ikke observeret yderligere udvikling af K65R op til uge 144. En patient i

armen med tenofoviridisoproxil udviklede K70E-substitutionen i virusset. Fra både genotype- og fænotypeanalyser har der ikke været nogle tegn på andre veje for resistens over for tenofovir.

#### *Data vedrørende HBV*

*HBV-antiviral aktivitet in vitro:* Tenofovirs antivirale aktivitet *in vitro* over for HBV blev vurderet i cellelinjen HepG2 2.2.15. EC<sub>50</sub>-værdierne for tenofovir var inden for intervallet 0,14 til 1,5 µmol/l med CC<sub>50</sub>-værdier (50 % cytotoxisk koncentration) > 100 µmol/l.

*Resistens:* Der er ikke blevet identificeret nogle HBV-mutationer med relation til tenofoviridisoproxil-resistens (se Klinisk virkning og sikkerhed). I cellebaserede analyser med HBV-stammer med rtV173L-, rtL180M- og rtM204I/V-mutationer med relation til lamivudin- og telbivudinresistens påvistes en følsomhed over for tenofovir fra 0,7 til 3,4 gange den for vildtypevirus. HBV-stammer med rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V- og rtM250V-mutationer med relation til entecavirresistens udviste en følsomhed over for tenofovir fra 0,6 til 6,9 gange den for vildtypevirus. HBV-stammer med rtA181V- og rtN236T-mutationer med relation til adefovirresistens udviste en følsomhed over for tenofovir fra 2,9 til 10 gange den for vildtypevirus. Virus, som indeholdt rtA181T-mutationen, forblev følsomme over for tenofovir med EC<sub>50</sub>-værdier på 1,5 gange den for vildtypevirus.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Påvisningen af tenofoviridisoproxils gavnlige effekt på kompenseret og dekompenaseret sygdom er baseret på virologisk, biokemisk og serologisk respons hos voksne med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ kronisk hepatitis B. Behandlede patienter omfattede behandlingsnaive, lamivudinerfarne og adefovirdipivoxilerfarne patienter samt patienter med lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistensmutationer ved *baseline*. Der er også blevet påvist gavnlige effekt, baseret på histologisk respons hos kompenserede patienter.

#### *Erfaring hos patienter med kompenseret leversygdom i uge 48 (studie GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103)*

Resultater gennem 48 uger fra to randomiserede, dobbeltblinde fase 3-studier, som sammenlignede tenofoviridisoproxil med adefovirdipivoxil hos voksne patienter med kompenseret leversygdom, vises i tabel 3 nedenfor. Studie GS-US-174-0103 blev udført med 266 (randomiserede og behandlede) HBeAg-positiv patienter, mens studie GS-US-174-0102 blev udført med 375 (randomiserede og behandlede) patienter, som var HBeAg-negative og HBeAb-positiv.

I begge disse studier var tenofoviridisoproxil signifikant bedre end adefovirdipivoxil med hensyn til det primære virkningsendepunkt, som var komplet respons (defineret som HBV-dna-niveauer < 400 kopier/ml og en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore). Behandlingen med 245 mg tenofoviridisoproxil var også forbundet med signifikant større andele af patienter med HBV-dna < 400 kopier/ml sammenlignet med behandlingen med 10 mg adefovirdipivoxil. Begge behandlinger producerede lignende resultater med hensyn til histologisk respons (defineret som en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore) ved uge 48 (se tabel 3 nedenfor).

I studie GS-US-174-0103 var der en signifikant større andel af patienterne i tenofoviridisoproxil-gruppen, der havde normaliseret ALAT og opnået tab af HBsAg ved uge 48 end i adefovirdipivoxil-gruppen (se tabel 3 nedenfor).

**Tabel 3: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-negative og HBeAg-positive patienter i uge 48**

Parameter	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250	10 mg adefovirdipivoxil n = 125	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176	10 mg adefovirdipivoxil n = 90
<b>Komplet respons (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologi</b> Histologisk respons (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Median HBV-dna-reduktion fra baseline<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopier/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV-dna (%)</b> < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALAT (%)</b> Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologi (%)</b> Tab af HBeAg/serokonversion	n/a	n/a	22/21	18/18
Tab af HBsAg/serokonversion	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* p-værdi *versus* adefovirdipivoxil < 0,05.

<sup>a</sup> Komplet respons defineret som HBV-dna-niveauer < 400 kopier/ml og en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore.

<sup>b</sup> Forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore.

<sup>c</sup> Median ændring fra *baseline* HBV-dna reflekterer blot forskellen mellem *baseline* HBV-dna og analysens detektionsgrænse (*Limit of detection* - LOD).

<sup>d</sup> Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

n/a = not applicable - ikke relevant.

Tenofoviridisoproxil var forbundet med signifikant større andele af patienter med HBV-dna, som ikke kunne måles (< 169 kopier/ml [ $< 29$  IE/ml]; kvantificeringsgrænsen for Roche Cobas Taqman HBV-analysen), sammenlignet med adefovirdipivoxil (studie GS-US-174-0102; 91 %, 56 % henholdsvis studie GS-US-174-0103; 69 %, 9 %).

Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var sammenlignelig hos de nukleosid-erfarne (n = 51) og nukleosid-naive (n = 375) patienter samt hos patienter med normal ALAT (n = 21) og unormal ALAT (n = 405) ved *baseline*, da studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 blev kombineret. Der var 49 ud af de 51 nukleosid-erfarne patienter, der tidligere var blevet behandlet med lamivudin. Der var 73 % af de nukleosid-erfarne og 69 % af de nukleosid-naive patienter, der opnåede fuldkommen respons på behandlingen; 90 % af de nukleosid-erfarne og 88 % af de nukleosid-naive patienter opnåede HBV-dna-undertrykkelse < 400 kopier/ml. Alle patienter med normal ALAT ved *baseline* og 88 % af patienterne med unormal ALAT ved *baseline* opnåede HBV-dna-suppression < 400 kopier/ml.

#### *Erfaring ud over 48 uger i studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103*

I studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 skiftede patienterne uden behandlingsafbrydelse til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil efter at have fået dobbeltblind-behandling i 48 uger (enten 245 mg tenofoviridisoproxil eller 10 mg adefovirdipivoxil). I studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 fortsatte henholdsvis 77 % og 61 % af patienterne i studiet til og med uge 384. Ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 blev viral suppression, biokemisk og serologisk respons opretholdt ved fortsat tenofoviridisoproxil-behandling (se tabel 4 og 5 nedenfor).

**Tabel 4: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-negative patienter ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 open-label-behandling**

Parameter <sup>a</sup>	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)											
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250						10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 125					
Uge	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 kopier/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>ALAT (%)</b> Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
<b>Serologi (%)</b> Tab af HBeAg/sero- konversion	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Tab af HBsAg/sero- konversion	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> Baseret på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Patienter, som afbrød studiet på et vilkårligt tidspunkt før uge 384 pga. et protokoldefineret endepunkt, såvel som dem, der fuldførte uge 384, inkluderes i nævneren.

<sup>b</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 48 uger *open-label*.

<sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 48 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>d</sup> Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

<sup>e</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 96 uger *open-label*.

<sup>f</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 96 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>g</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 144 uger *open-label*.

<sup>h</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 144 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>i</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 192 uger *open-label*.

<sup>j</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 192 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>k</sup> En patient i denne gruppe blev HBsAg-negativ for første gang ved uge 240-besøget og var stadig i studiet på skæringsdagen for dataindsamling. Forsøgspersonens tab af HBsAg blev dog endeligt bekræftet ved det efterfølgende besøg.

<sup>l</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 240 uger *open-label*.

<sup>m</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 240 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>n</sup> De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som ekskluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofoviridisoproxil (KM-TDF).

<sup>o</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 336 uger *open-label*.

<sup>p</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 336 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

n/a = not applicable - ikke relevant.

**Tabel 5: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-positive patienter ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 open-label-behandling**

Parameter <sup>a</sup>	Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)											
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176						10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 90					
Uge	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 kopier/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>ALAT (%)</b> Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Serologi (%)</b> Tab af HBeAg/sero- konversion	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
Tab af HBsAg/sero- konversion	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>e</sup>	8/7 <sup>e</sup>	10/10 <sup>l</sup>	11/10 <sup>l</sup>	13/11 <sup>l</sup>

<sup>a</sup> Baseret på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Patienter, som afbrød studiet på et vilkårligt tidspunkt før uge 384 pga. et protokoldefineret endepunkt, såvel som dem, der fuldførte uge 384, inkluderes i nævneren.

- <sup>b</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 48 uger *open-label*.
- <sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 48 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.
- <sup>d</sup> Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.
- <sup>e</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 96 uger *open-label*.
- <sup>f</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 96 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.
- <sup>g</sup> De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som inkluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofoviridisoproxil (KM-ITT).
- <sup>h</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 144 uger *open-label*.
- <sup>i</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 144 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.
- <sup>j</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 192 uger *open-label*.
- <sup>k</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 192 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.
- <sup>l</sup> De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som ekskluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofoviridisoproxil (KM-TDF).
- <sup>m</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 240 uger *open-label*.
- <sup>n</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 240 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.
- <sup>o</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 336 uger *open-label*.
- <sup>p</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 336 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

Data for leverbiopsi ved både *baseline* og uge 240 var tilgængelige for 331/489 patienter, som forblev i studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 ved uge 240 (se tabel 6 nedenfor). 95 % (225/237) af patienterne uden cirrose ved *baseline* og 99 % (93/94) af patienterne med cirrose ved *baseline* havde enten ingen ændring eller en bedring af fibrosen (Ishaks fibrosescore). Ud af 94 patienter med cirrose ved *baseline* (Ishaks fibrosescore: 5 - 6) oplevede 26 % (24) ingen ændring i Ishaks fibrosescore, og 72 % (68) oplevede regression af cirrose ved uge 240 med en reduktion i Ishaks fibrosescore på mindst 2 point.

**Tabel 6: Histologisk respons (%) hos kompenserede HBeAg-negative og HBeAg-positive forsøgspersoner ved uge 240 sammenlignet med *baseline***

	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250 <sup>c</sup>	10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 125 <sup>d</sup>	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176 <sup>c</sup>	10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 90 <sup>d</sup>
Histologisk respons <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Populationen, som blev analyseret histologisk, inkluderede kun patienter med tilgængelige data fra leverbiopsi (manglende = ekskluderet) ved uge 240. Respons efter tillæg af emtricitabin er ekskluderet (i alt 17 forsøgspersoner i begge studier).

<sup>b</sup> Forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore.

<sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af op til 192 uger *open-label*.

<sup>d</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af op til 192 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

#### *Erfaring hos patienter med samtidig hiv-infektion og tidligere erfaring med lamivudin*

I et randomiseret 48-ugers dobbeltblindt, kontrolleret studie af 245 mg tenofoviridisoproxil hos voksne patienter med samtidig infektion med hiv 1 og kronisk hepatitis B, der tidligere blev behandlet med lamivudin (studie ACTG 5127), var de gennemsnitlige serum-HBV-dna-niveauer ved *baseline* på 9,45 log<sub>10</sub> kopier/ml (n = 27) hos de patienter, der var randomiseret til tenofovir-armen. Behandling med 245 mg tenofoviridisoproxil var forbundet med en gennemsnitlig ændring i serum-HBV-dna fra *baseline* på 5,74 log<sub>10</sub> kopier/ml (n = 18) hos de patienter, hvor der fandtes 48-ugers data. Ydermere havde 61 % af patienterne normale ALAT-værdier ved uge 48.

#### *Erfaring hos patienter med vedvarende viral replikation (studie GS-US-174-0106)*

Virkingen og sikkerheden af 245 mg tenofoviridisoproxil eller 245 mg tenofoviridisoproxil sammen med 200 mg emtricitabin er blevet evalueret i et randomiseret dobbelt-blindt studie (studie GS-US-174-0106) med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ voksne patienter, som havde vedvarende viræmi (HBV-dna ≥ 1.000 kopier/ml), mens de fik 10 mg adefovirdipivoxil i mere end 24 uger. Ved *baseline* var 57 % af de patienter, der var randomiseret til behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil *versus* 60 % af de patienter, der var randomiseret til behandlingsgruppen med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, tidligere blevet behandlet med lamivudin. Ved uge 24 var det overordnede

resultat, at 66 % (35/53) af patienterne behandlet med tenofoviridisoproxil havde HBV-dna < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml) *versus* 69 % (36/52) af patienterne behandlet med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil (p = 0,672). Ydermere havde 55 % (29/53) af patienterne behandlet med tenofoviridisoproxil HBV-dna, som ikke kunne måles (< 169 kopier/ml [ $< 29$  IE/ml]; kvantificeringsgrænsen for Roche Cobas TaqMan HBV-analysen) *versus* 60 % (31/52) af patienterne behandlet med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil (p = 0,504). Sammenligninger mellem behandlingsgrupperne ud over uge 24 er svære at fortolke, da investigatorene havde muligheden for at intensivere behandlingen til *open-label*-behandling med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil. Langtidsstudier til evaluering af fordele/risici af samtidig behandling med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil hos HBV-monoinficerede patienter er stadig i gang.

#### *Erfaring hos patienter med dekompenaseret leversygdom ved uge 48 (studie GS-US-174-0108)*

Studie GS-US-174-0108 er et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret studie, som evaluerer sikkerhed og virkning af tenofoviridisoproxil (n = 45), emtricitabin plus tenofoviridisoproxil (n = 45) og entecavir (n = 22) hos patienter med dekompenaseret leversygdom. I behandlingsarmen med tenofoviridisoproxil havde patienterne en gennemsnitlig CPT-score på 7,2, en gennemsnitlig HBV-dna på 5,8 log<sub>10</sub> kopier/ml og en gennemsnitlig serum-ALAT på 61 E/l ved *baseline*. 42 % (19/45) af patienterne havde mindst 6 måneders tidligere erfaring med lamivudin, 20 % (9/45) af patienterne havde tidligere erfaring med adefovirdipivoxil, og 9 ud af 45 patienter (20 %) havde lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*. De sammensatte primære sikkerhedsendepunkter var seponering på grund af en bivirkning og en bekræftet forhøjelse af serumkreatinin  $\geq 0,5$  mg/dl eller bekræftet serumphosphat på < 2 mg/dl.

Hos patienter med CPT-score  $\leq 9$  opnåede 74 % (29/39) i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 94 % (33/35) i behandlingsgruppen med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil HBV-dna < 400 kopier/ml efter 48 ugers behandling.

Samlet er de afledte data fra dette studie for begrænsede til at drage definitive konklusioner om sammenligningen mellem emtricitabin plus tenofoviridisoproxil og tenofoviridisoproxil (se tabel 7 nedenunder).

**Tabel 7: Sikkerheds- og virkningsparametre hos dekompenaserede patienter ved uge 48**

Parameter	Studie 174-0108		
	245 mg tenofoviridisoproxil (n = 45)	200 mg emtricitabin/245 mg tenofoviridisoproxil (n = 45)	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) n = 22
<b>Tolerabilitetssvigt (permanent seponering af studiemedicin på grund af en bivirkning, der opstod under behandlingen)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
<b>Bekræftet forhøjelse af serumkreatinin <math>\geq 0,5</math> mg/dl fra <i>baseline</i> eller bekræftet serumphosphat på &lt; 2 mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
<b>HBV-dna n (%)</b> < 400 kopier/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
<b>ALAT n (%)</b> Normal ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
<b><math>\geq 2</math> point reduktion i CPT fra <i>baseline</i></b> n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)

Parameter	Studie 174-0108		
	245 mg tenofoviridisoproxil (n = 45)	200 mg emtricitabin/245 mg tenofoviridisoproxil (n = 45)	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) n = 22
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i CPT-score	-0,8	-0,9	-1,3
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i MELD-score	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> p-værdi ved sammenligning af de kombinerede tenofovirindeholdende arme *versus* entecavirarmen = 0,622,

<sup>b</sup> p-værdi ved sammenligning af de kombinerede tenofovirindeholdende arme *versus* entecavirarmen = 1,000.

#### *Erfaring ud over 48 uger i studie GS-US-174-0108*

På basis af en analyse af personer, der ikke fuldførte/skiftede = svigt, opnåede 50 % (21/42) af forsøgspersonerne, som fik tenofoviridisoproxil, 76 % (28/37) af forsøgspersonerne, som fik emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, og 52 % (11/21) af forsøgspersonerne, som fik entecavir, HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 168.

#### *Erfaring efter 240 uger hos patienter med lamivudin-resistent HBV (studie GS-US-174-0121)*

Virkingen og sikkerheden af 245 mg tenofoviridisoproxil blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindt studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter (n = 280) med kompenseret leversygdom, viræmi (HBV-dna  $\geq$  1.000 IE/ml) og genotype-evidens for lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rtL180M). Kun 5 patienter havde mutationer med relation til adefovirresistens ved *baseline*. 141 voksne forsøgspersoner blev randomiseret til en behandlingsarm med tenofoviridisoproxil, og 139 voksne forsøgspersoner blev randomiseret til en behandlingsarm med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil. Demografien ved *baseline* var sammenlignelig for de to behandlingsarme: Ved *baseline* var 52,5 % af forsøgspersonerne HBeAg-negative, 47,5 % var HBeAg-positive, det gennemsnitlige HBV-dna-niveau var 6,5 log<sub>10</sub> kopier/ml, og det gennemsnitlige ALAT-niveau var 79 E/l.

Efter 240 ugers behandling havde 117 ud af 141 forsøgspersoner (83 %), der var randomiseret til tenofoviridisoproxil, HBV-dna < 400 kopier/ml, og 51 ud af 79 forsøgspersoner (65 %) havde normalisering af ALAT. Efter 240 ugers behandling med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil havde 115 ud af 139 forsøgspersoner (83 %) HBV-dna < 400 kopier/ml, og 59 ud af 83 forsøgspersoner (71 %) havde normalisering af ALAT. Blandt de HBeAg-positive forsøgspersoner, der var randomiseret til tenofoviridisoproxil, oplevede 16 ud af 65 forsøgspersoner (25 %) tab af HBeAg, og 8 ud af 65 forsøgspersoner (12 %) oplevede anti-HBe-serokonversion til og med uge 240. Hos de HBeAg-positive forsøgspersoner, der var randomiseret til emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, oplevede 13 ud af 68 forsøgspersoner (19 %) tab af HBeAg, og 7 ud af 68 forsøgspersoner (10 %) oplevede anti-HBe-serokonversion til og med uge 240. To forsøgspersoner, der var randomiseret til tenofoviridisoproxil, oplevede HBsAg-tab ved uge 240, men ikke serokonversion til anti-HBs. 5 forsøgspersoner, der var randomiseret til emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, oplevede tab af HbsAg, hvoraf 2 ud af disse 5 forsøgspersoner oplevede serokonversion til anti-HBs.

#### *Klinisk resistens*

426 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 250) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 176) patienter, der initialt blev randomiseret til behandling med dobbelt-blind tenofoviridisoproxil og derefter skiftede til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil, blev undersøgt for genotype-ændringer i HBV-polymerase i forhold til *baseline*. Genotype-evalueringer, udført på alle patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) og 384 (n = 2) af tenofoviridisoproxil-monoterapi viste, at der ikke udvikledes mutationer associeret med tenofoviridisoproxil-resistens.

215 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 125) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 90) patienter, der initialt blev randomiseret til behandling med dobbelt-blind adefovirdipivoxil og derefter skiftede til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil, blev undersøgt for genotype-ændringer i HBV-polymerase i forhold til *baseline*. Genotype-evalueringer, udført på alle patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) og



384 (n = 2) af tenofovirdisoproxil-monoterapi viste, at der ikke udvikledes mutationer associeret med tenofovirdisoproxil-resistens.

I studie GS-US-174-0108 fik 45 patienter (herunder 9 patienter med lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*) tenofovirdisoproxil i op til 168 uger. Genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling var tilgængelige for 6/8 patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovirdisoproxil i disse isolater. Genotypeanalyse blev udført hos 5 forsøgspersoner i tenofovirdisoproxil-armen efter uge 48. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med tenofovirdisoproxil-resistens hos nogen forsøgspersoner.

I studie GS-US-174-0121 fik 141 patienter med lamivudinresistens-substitutioner ved *baseline* tenofovirdisoproxil i op til 240 uger. Kumulativt var der 4 patienter, som oplevede en viræmisk episode (HBV-dna > 400 kopier/ml) på det sidste tidspunkt på tenofovirdisoproxil. Blandt de 4 patienter var sekvensdata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling tilgængelige for 2. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovirdisoproxil i disse isolater.

I et pædiatrisk studie (GS-US-174-0115) fik 52 patienter (herunder 6 patienter med lamivudinresistente mutationer ved *baseline*) indledningsvist blindet tenofovirdisoproxil i op til 72 uger, og derefter skiftede 51/52 patienter over til *open-label* tenofovirdisoproxil (TDF-TDF-gruppen). Genotypeevaluering blev udført for alle patienter i denne gruppe med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 6), uge 72 (n = 5), uge 96 (n = 4), uge 144 (n = 2) samt uge 192 (n = 3). 54 patienter (herunder 2 patienter med lamivudinresistente mutationer ved *baseline*) fik indledningsvist blindet placebobehandling i 72 uger, og 52/54 patienter fik derefter tenofovirdisoproxil (PLB-TDF-gruppen). Genotypeevaluering blev udført for alle patienter i denne gruppe med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 96 (n = 17), uge 144 (n = 7) samt uge 192 (n = 8). Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovirdisoproxil i disse isolater.

I et pædiatrisk studie (GS-US-174-0144) var genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling fra patienter, der fik blindet tenofovirdisoproxil, tilgængelige for 9 ud af 10 patienter ved uge 48, som havde plasma-HBV-dna > 400 kopier/ml. Genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling fra patienter, der skiftede til *open-label* tenofovirdisoproxil, fra blindet tenofovirdisoproxil (TDF-TDF-gruppen) eller fra placebo (PLB-TDF-gruppen) efter mindst 48 ugers blindet behandling, var tilgængelig for 12 ud af 16 patienter ved uge 96, for 4 ud af 6 patienter ved uge 144 og for 4 ud af 4 patienter ved uge 192, som havde plasma-HBV-dna > 400 kopier/ml. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovirdisoproxil i disse isolater ved ugerne 48, 96, 144 eller 192.

#### Pædiatrisk population

*Hiv 1:* I studie GS-US-104-0321 blev 87 hiv 1-inficerede behandlingserfarne patienter i alderen 12 til < 18 år behandlet med tenofovirdisoproxil (n = 45) eller placebo (n = 42) i kombination med et optimeret baggrundsregime (OBR) i 48 uger. På grund af begrænsninger i studiet blev der ikke vist en gavnlig effekt ved tenofovirdisoproxil sammenlignet med placebo baseret på plasma-hiv 1-rna-niveauer ved uge 24. Der forventes imidlertid en gavnlig effekt for den unge population baseret på ekstrapolation af data fra voksne og sammenlignende farmakokinetiske data (se pkt. 5.2).

Hos patienter, som fik behandling med tenofovirdisoproxil eller placebo, var det gennemsnitlige BMD Z-resultat for columna lumbalis ved *baseline* henholdsvis -1,004 og -0,809, og det gennemsnitlige BMD Z-resultat for hele kroppen ved *baseline* var henholdsvis -0,866 og -0,584. De gennemsnitlige ændringer ved uge 48 (afslutning på den dobbeltblinde fase) var -0,215 og -0,165 i BMD Z-resultat for columna lumbalis og -0,254 og -0,179 i BMD Z-resultat for hele kroppen for henholdsvis tenofovirdisoproxil- og placebo-grupperne. Den gennemsnitlige hastighed for stigning i BMD var mindre i tenofovirdisoproxil-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. Ved uge 48 havde 6 unge i tenofovirdisoproxil-gruppen og én ung i placebo-gruppen signifikant tab i BMD i columna lumbalis (defineret som > 4 % tab). Blandt de 28 patienter, der blev behandlet i 96 uger med

tenofoviridisoproxil, ændredes BMD Z-resultat med -0,341 for columna lumbalis og med -0,458 for hele kroppen.

I studie GS-US-104-0352 blev 97 behandlingserfarne patienter i alderen 2 til < 12 år med stabil, virologisk suppression på stavudin- eller zidovudin-holdige behandlinger randomiseret til enten at erstatte stavudin eller zidovudin med tenofoviridisoproxil (n = 48) eller at fortsætte med den oprindelige behandling (n = 49) i 48 uger. Ved uge 48 havde 83 % af patienterne i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 92 % af patienterne i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin hiv-1 RNA-koncentrationer på < 400 kopier/ml. Forskellen i andelen af patienter, der bibeholdte < 400 kopier/ml ved uge 48, var hovedsageligt påvirket af det højere antal seponeringer i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil. Når manglende data blev ekskluderet, havde 91 % af patienterne i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 94 % af patienterne i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin hiv-1 RNA-koncentrationer på < 400 kopier/ml ved uge 48.

Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos patienter, der fik behandling med tenofoviridisoproxil, eller stavudin eller zidovudin, var det gennemsnitlige BMD Z-resultat -1,034 og -0,498 for columna lumbalis og det gennemsnitlige BMD Z-resultat var henholdsvis -0,471 og -0,386 ved *baseline* for hele kroppen. Gennemsnitlige ændringer ved uge 48 (afslutning af den randomiserede fase) var 0,032 og 0,087 i BMD Z-resultatet for columna lumbalis og -0,184 og -0,027 i BMD Z-resultatet for hele kroppen for henholdsvis gruppen med tenofoviridisoproxil og gruppen med stavudin eller zidovudin. Den gennemsnitlige hastighed for knogleøgning i columna lumbalis ved uge 48 var sammenlignelig mellem behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. Knogleøgning for hele kroppen var mindre i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil sammenlignet med behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. En patient behandlet med tenofoviridisoproxil og ingen patienter behandlet med stavudin eller zidovudin havde signifikant (> 4 %) BMD-tab i columna lumbalis ved uge 48. BMD Z-resultater faldt med -0,012 for columna lumbalis og med -0,338 for hele kroppen hos de 64 patienter, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil i 96 uger. BMD Z-resultat blev ikke justeret for højde og vægt.

I studie GS-US-104-0352 seponerede 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofoviridisoproxil, studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofoviridisoproxil (median eksponering for tenofoviridisoproxil 331 uger).

*Kronisk hepatitis B:* I studie GS-US-174-0115 blev 106 HBeAg-negative og HBeAg-positive patienter i alderen 12 til < 18 år med kronisk HBV-infektion [HBV-dna  $\geq 10^5$  kopier/ml, forhøjet serum-ALAT ( $\geq 2 \times$  ULN) eller en anamnese med forhøjede serum-ALAT-niveauer i løbet af de seneste 24 måneder] behandlet med tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger. Patienterne skulle være behandlingsnaive med hensyn til tenofoviridisoproxil, men kunne have fået interferon-baserede regimer (> 6 måneder før screening) eller anden oral anti-HBV nukleosid/nukleotid-behandling (> 16 uger før screening), der ikke indeholdt tenofoviridisoproxil. Ved uge 72 havde i alt 88 % (46/52) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 0 % (0/54) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml. 74 % (26/35) af patienterne i gruppen med tenofoviridisoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 72, sammenlignet med 31 % (13/42) i placebogruppen. Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var sammenlignelig hos nukleos(t)id-naive (n = 20) og nukleos(t)id-erfarne (n = 32) patienter, herunder lamivudin-resistente patienter (n = 6). 95 % af de nukleos(t)id-naive patienter, 84 % af de nukleos(t)id-erfarne patienter og 83 % af de lamivudin-resistente patienter opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 72. 31 ud af de 32 nukleos(t)id-erfarne patienter havde tidligere erfaring med lamivudin. Ved uge 72 havde 96 % (27/28) af de immunaktive patienter (HBV-dna  $\geq 10^5$  kopier/ml, serum-ALAT > 1,5 x ULN) i gruppen, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil, og 0 % (0/32) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml. 75 % (21/28) af de immunaktive patienter i tenofoviridisoproxil-gruppen havde normal ALAT ved uge 72, sammenlignet med 34 % (11/32) i placebogruppen.

Efter 72 uger med blindet randomiseret behandling kunne hver patient skifte til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil op til uge 192. Efter uge 72 blev virologisk suppression opretholdt hos de patienter, som fik dobbeltblindet tenofoviridisoproxil efterfulgt af *open-label* tenofoviridisoproxil (TDF-TDF-gruppen): 86,5 % (45/52) af patienterne i TDF-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Blandt de patienter, som fik placebo i den dobbeltblinde periode, steg andelen af patienter med HBV-dna < 400 kopier/ml skarpt efter påbegyndelse af behandling med *open-label* tenofoviridisoproxil (PLB-TDF-gruppen): 74,1 % (40/54) af patienterne i PLB-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Andelen af patienter med ALAT-normalisering ved uge 192 i TDF-TDF-gruppen var 75,8 % (25/33) blandt de patienter, som var HBeAg-positive ved *baseline*, og 100,0 % (2 af 2 patienter) blandt dem, der var HBeAg-negative ved *baseline*. Sammenlignelige procentdele af patienterne i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne (henholdsvis 37,5 % og 41,7 %) oplevede serokonversion til anti-HBe til og med uge 192.

Data vedrørende knoglemineraltæthed (BMD) fra studiet GS-US-174-0115 er opsummeret i tabel 8:

**Tabel 8: Vurdering af knoglemineraltæthed ved *baseline*, uge 72 og uge 192**

	Baseline		Uge 72		Uge 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat <sup>a</sup> for columna lumbalis	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat <sup>a</sup> for columna lumbalis fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat <sup>a</sup> for hele kroppen	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Gennemsnitlig (SD) ændring af BMD Z-resultat <sup>a</sup> for hele kroppen fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Mindst 6 % fald i BMD for columna lumbalis <sup>b</sup>	n/a	n/a	1,9 % (1 patient)	0 %	3,8 % (2 patienter)	3,7 % (2 patienter)
Mindst 6 % fald i BMD for hele kroppen <sup>b</sup>	n/a	n/a	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 patient)
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for columna lumbalis	n/a	n/a	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for hele kroppen	n/a	n/a	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

n/a = not applicable - ikke relevant

<sup>a</sup> BMD Z-resultat ikke justeret for højde og vægt

<sup>b</sup> Primært sikkerhedsendepunkt indtil uge 72

I studie GS-US-174-0144 blev 89 HBeAg-negative og -positive patienter i alderen 2 til < 12 år med kronisk hepatitis B behandlet med 6,5 mg/kg tenofovirdisoproxil op til en maksimal dosis på 245 mg (n = 60) eller placebo (n = 29) en gang dagligt i 48 uger. Forsøgspersonerne skulle være tenofovirdisoproxil-naive, have HBV-dna >10<sup>5</sup> kopier/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> IE/ml) og ALAT >1,5 × den øvre grænse af normalværdien (ULN) ved screening. Ved uge 48 havde 77 % (46 ud af 60) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og 7 % (2 ud af 29) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml). 66 % (38 ud af 58) af patienterne i gruppen med tenofovirdisoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 48, sammenlignet med 15 % (4 ud af 27) i placebogruppen. 25 % (14 ud af 56) af patienterne i tenofovirdisoproxil-gruppen og 24 % (7 ud af 29) af patienterne i placebogruppen opnåede HBeAg-serokonversion ved uge 48.

Behandlingsresponsen med tenofovirdisoproxil var sammenlignelig hos behandlingsnaive og behandlingserfarne forsøgspersoner, hvor 76 % (38/50) behandlingsnaive og 80 % (8/10) behandlingserfarne forsøgspersoner opnåede HBV-dna <400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48. Behandlingsresponsen med tenofovirdisoproxil var også sammenlignelig hos forsøgspersoner, som var HBeAg-negative sammenlignet med dem, som var HBeAg-positive ved *baseline*, hvor 77 % (43/56) HBeAg-positive og 75,0 % (3/4) HBeAg-negative forsøgspersoner opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48. Fordelingen af HBV-genotyper ved *baseline* var sammenlignelig tenofovirdisoproxil- og placebogruppen imellem. Størstedelen af forsøgspersonerne var enten genotype C (43,8 %) eller D (41,6 %) med en lavere og sammenlignelig hyppighed af genotype A og B (begge 6,7 %). Der var kun 1 forsøgsperson, der var randomiseret til tenofovirdisoproxil-gruppen, der var genotype E ved *baseline*. Generelt var behandlingsresponsen med tenofovirdisoproxil sammenlignelig for genotype A, B, C og E [75-100 % af forsøgspersonerne opnåede HBV-dna <400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48] med en lavere responsrate hos forsøgspersoner med genotype D-infektion (55 %).

Efter mindst 48 ugers blindet, randomiseret behandling kunne hver forsøgsperson skifte til *open-label* tenofovirdisoproxil-behandling op til uge 192. Efter uge 48 blev virologisk suppression opretholdt for dem, der fik dobbeltblindet tenofovirdisoproxil efterfulgt af *open-label* tenofovirdisoproxil (TDF-TDF-gruppen): 83,3 % (50/60) af forsøgspersonerne i TDF-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 192. Blandt forsøgspersonerne, som fik placebo under den dobbeltblindede periode, steg andelen af forsøgspersoner med HBV-dna < 400 kopier/ml stejlt efter behandling med *open-label* TDF (PLB-TDF-gruppen): 62,1 % (18/29) af forsøgspersonerne i PLB-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Andelen af forsøgspersoner med normaliseret ALAT ved uge 192 i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne var henholdsvis 79,3 % og 59,3 % (baseret på centrallaboratoriekriterier). Lignende procentdele af forsøgspersoner i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne (henholdsvis 33,9 % og 34,5 %) havde HBeAg-serokonversion til og med uge 192. Ingen forsøgspersoner i nogen af behandlingsgrupperne havde HBsAg-serokonversion ved uge 192. Behandlingsresponsrater med tenofovirdisoproxil ved uge 192 blev opretholdt for alle genotyper A, B og C (80-100 %) i TDF-TDF-gruppen. Ved uge 192 blev der stadig set en lavere responsrate hos forsøgspersoner med genotype D-infektion (77 %), men med en forbedring sammenlignet med resultaterne ved uge 48 (55 %).

Data vedrørende knoglemineraltæthed (BMD) fra studiet GS-US-174-0144 er opsummeret i tabel 9:

**Tabel 9: Vurdering af knoglemineraltæthed ved *baseline*, uge 48 og uge 192**

	<i>Baseline</i>		Uge 48		Uge 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat for columna lumbalis	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat for columna lumbalis fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat for hele kroppen	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat for hele kroppen fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulativ incidens $\geq 4$ % fald i BMD for columna lumbalis <sup>a</sup>	n/a	n/a	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativ incidens $\geq 4$ % fald i BMD for hele kroppen <sup>a</sup>	n/a	n/a	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for columna lumbalis	n/a	n/a	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for hele kroppen	n/a	n/a	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

n/a = not applicable - ikke relevant

<sup>a</sup> Ingen yderligere forsøgspersoner havde  $\geq 4$  % fald i BMD efter uge 48

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Viread i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med hiv og kronisk hepatitis B (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tenofovirdisoproxil er et vandopløseligt ester-prodrug, som *in vivo* hurtigt omdannes til tenofovir og formaldehyd.

Tenofovir omdannes intracellulært til tenofovirmonophosphat og til det aktive stof tenofovidiphosphat.

### Absorption

Efter oral administration af tenofovirdisoproxil til hiv-inficerede patienter absorberes tenofovirdisoproxil hurtigt og omdannes til tenofovir. Administration af flere doser af tenofovirdisoproxil sammen med et måltid til hiv-inficerede patienter resulterede i gennemsnitlige værdier (% variationskoefficient) af tenofovir  $C_{max}$ , AUC og  $C_{min}$  på henholdsvis 326 (36,6 %) ng/ml, 3.324 (41,2 %) ng·t/ml og 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maksimale tenofovirkoncentrationer ses i serum inden for 1 time efter dosering i den fastende tilstand og inden for 2 timer efter administration sammen med

mad. Den orale biotilgængelighed af tenofovir fra tenofovirdisoproxil var ca. 25 % hos fastende patienter. Administration af tenofovirdisoproxil sammen med et fedtholdigt måltid forstærkede den orale biotilgængelighed med en forøgelse i tenofovir AUC med ca. 40 % og  $C_{max}$  med ca. 14 %. Efter den første dosis tenofovirdisoproxil varierede medianværdien  $C_{max}$  i serum fra 213 til 375 ng/ml hos patienter, der havde indtaget et måltid. Administration af tenofovirdisoproxil sammen med et let måltid havde derimod ingen signifikant indvirkning på tenofovirs farmakokinetik.

### Fordeling

Efter intravenøs administration blev *steady-state* distributionsvolumenet af tenofovir vurderet til at være ca. 800 ml/kg. Efter oral administration af tenofovirdisoproxil fordeles tenofovir til de fleste væv, hvor de højeste koncentrationer forekommer i nyrer, lever og tarmindehold (prækliniske studier). *In vitro*-proteinbinding af tenofovir til plasma- eller serumprotein var under henholdsvis 0,7 og 7,2 % gennem tenofovirs koncentrationsområde 0,01 til 25 µg/ml.

### Biotransformation

*In vitro*-studier har afdjort, at hverken tenofovirdisoproxil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene. Hertil kommer, at ved koncentrationer væsentligt højere (ca. 300 gange) end dem, der sås *in vivo*, hæmmede tenofovir ikke *in vitro*-lægemiddelmetabolisering medieret af en hvilken som helst af de vigtige, humane CYP450-isoformer, der er involveret i lægemiddelbiotransformation (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofovirdisoproxil i en koncentration på 100 µmol/l havde ingen effekt på nogen af CYP450-isoformerne undtagen CYP1A1/2, hvor der sås en lille (6 %), men statistisk signifikant reduktion i metaboliseringen af CYP1A1/2-substrat. På baggrund af disse data er det usandsynligt, at der skulle forekomme klinisk betydende interaktioner, der involverer tenofovirdisoproxil og lægemidler, der metaboliseres af CYP450.

### Elimination

Tenofovir udskilles primært af nyrerne ved både filtrering og et aktivt tubulært transportsystem, hvor ca. 70-80 % af dosen udskilles uomdannet i urinen efter intravenøs administration. Total clearance er beregnet til at være ca. 230 ml/t/kg (ca. 300 ml/min). Renal clearance er beregnet til at være ca. 160 ml/t/kg (ca. 210 ml/min), hvilket er over den glomerulære filtreringshastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekretion udgør en vigtig del af elimineringen af tenofovir. Efter oral administration er den terminale halveringstid af tenofovir ca. 12 til 18 timer.

Studier har vist, at tenofovir secerneret aktivt tubulært af human organisk aniontransporter (hOAT) 1 og 3 ind i de proksimale tubulusceller (influx) og ud i urinen (efflux) af det multidrug-resistente protein 4 (MRP 4).

### Linearitet/non-linearitet

Tenofovirs farmakokinetik var uafhængig af tenofovirdisoproxildosis gennem dosisområdet 75-600 mg og påvirkedes ikke af gentagen dosering på noget som helst dosisniveau.

### Køn

Begrænset materiale om tenofovirs farmakokinetik hos kvinder angiver ingen større kønseffekt.

### Etnisk oprindelse

Farmakokinetik er ikke blevet specifikt undersøgt hos forskellige etniske grupper.

### Pædiatrisk population

*Hiv 1:* Tenofovir *steady-state* farmakokinetik blev evalueret hos 8 hiv 1-inficerede unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kropsvægt  $\geq$  35 kg og hos 23 hiv 1-inficerede børn i alderen 2 til < 12 år (se tabel 10 nedenfor). Den tenofovir-eksponering, der blev opnået hos disse pædiatriske patienter, som fik daglige orale doser på 245 mg tenofovirdisoproxil eller 6,5 mg/kg kropsvægt tenofovirdisoproxil op til en maksimal dosis på 245 mg svarede til de eksponeringer, der blev opnået hos voksne, som fik 245 mg tenofovirdisoproxil en gang daglig.

**Tabel 10: Tenofovirs gennemsnitlige ( $\pm$  SD) farmakokinetiske parametre efter aldersgruppe for pædiatriske patienter**

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

*Kronisk hepatitis B: Steady-state* tenofovir-eksponering hos HBV-inficerede unge patienter (i alderen 12 til <18 år) i behandling med en oral, daglig dosis tenofovirdisoproxil på 245 mg var sammenlignelig med eksponeringer opnået hos voksne i behandling med tenofovirdisoproxil 245 mg en gang dagligt.

Tenofovir-eksponeringen hos HBV-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i behandling med en oral, daglig dosis tenofovirdisoproxil på 6,5 mg/kg af kropsvægten (tablet eller granulat) op til en maksimal dosis på 245 mg var sammenlignelig med de eksponeringer, der blev opnået hos hiv 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i behandling med tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg en gang dagligt op til en maksimal dosis tenofovirdisoproxil på 245 mg.

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier hos børn under 2 år.

#### Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetiske parametre af tenofovir blev bestemt efter administration af en enkelt dosis af 245 mg tenofovirdisoproxil til 40 voksne patienter uden hiv-infektion, uden HBV-infektion med forskellige grader af nedsat nyrefunktion defineret i henhold til kreatininclearance (CrCl) ved *baseline* (normal nyrefunktion med CrCl > 80 ml/min; let nedsat nyrefunktion med CrCl = 50-79 ml/min; moderat nedsat nyrefunktion med CrCl = 30-49 ml/min og svært nedsat nyrefunktion med CrCl = 10-29 ml/min). Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion steg den gennemsnitlige (% variationskoefficient) eksponering af tenofovir fra 2.185 (12 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med CrCl > 80 ml/min til henholdsvis 3.064 (30 %) ng·t/ml, 6.009 (42 %) ng·t/ml og 15.985 (45 %) ng·t/ml hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Tenofovirs farmakokinetik hos voksne ikke-hæmodialyse-patienter med kreatininclearance < 10 ml/min og hos patienter med ESRD kontrolleret af peritonealdialyse eller andre former for dialyse er ikke blevet undersøgt.

Tenofovirs farmakokinetik hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt. Der foreligger ingen data for dosisbefalinger (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Nedsat leverfunktion

En enkelt dosis af 245 mg tenofovirdisoproxil blev administreret til voksne patienter uden hiv-infektion, uden HBV-infektion med forskellige grader af nedsat leverfunktion defineret i henhold til Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikationen. Der skete ingen betydelig ændring i tenofovirs farmakokinetik hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis hos disse personer. De gennemsnitlige (% variationskoefficient) tenofovir  $C_{\max}$ - og  $AUC_{0-\infty}$ -værdier var henholdsvis 223 (34,8 %) ng/ml og 2.050 (50,8 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med normal leverfunktion sammenlignet med 289 (46,0 %) ng/ml og 2.310 (43,5 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion og 305 (24,8 %) ng/ml og 2.740 (44,0 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion.

#### Intracellulær farmakokinetik

I ikke-proliferende mononukleære celler i humant perifert blod (PBMC'er) konstateredes det, at tenofovirdiphosphats halveringstid var ca. 50 timer, hvorimod halveringstiden i phytohemagglutinin-stimulerede PBMC'er var ca. 10 timer.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De non-kliniske studier af sikkerhedsfarmakologi viser ingen særlig risiko for mennesker. Resultater fra toksicitetsstudier efter gentagne doser hos rotter, hunde og aber ved eksponeringsniveauer højere end eller lig med kliniske eksponeringsniveauer og med mulig klinisk relevans omfatter nyre- og knogletoksicitet og et fald i serum-phosphat-koncentrationen. Knogletoksicitet blev diagnosticeret som osteomalaci (aber) og nedsat knoglemineraltæthed (BMD) (rotter og hunde). Knogletoksicitet hos unge voksne rotter og hunde forekom ved eksponeringer  $\geq 5$  gange eksponeringen hos pædiatriske eller voksne patienter; knogletoksicitet forekom hos unge inficerede aber ved meget høje eksponeringer efter subkutan dosering ( $\geq 40$  gange eksponeringen hos patienter). Fund ved studier med rotter og aber viste, at der var en stofrelateret reduktion i den intestinale absorption af phosphat med potentiel, sekundær reduktion af BMD.

Genotoksicitetsstudier viste positive resultater i *in vitro*-muselymfomanalysen, uklare resultater for en af de stammer, der blev anvendt i Ames-testen, og svagt positive resultater i UDS-testen i primære rottehepatocytter. Resultaterne var imidlertid negative i en *in vivo*-mikronukleusanalyse med museknoglemarv.

Orale karcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste kun en lav forekomst af duodenaltumorer ved en ekstremt høj dosis givet til mus. Disse tumorer har sandsynligvis ingen relevans for mennesker.

Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofovirdisoproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

#### Miljøriskovurdering

Det aktive stof tenofovirdisoproxil og dets primære omdannelsesprodukter er persistente i miljøet.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpstoffer

#### *Tabletterne*

Croscarmellosenatrium  
Lactosemonohydrat  
Magnesiumstearat (E572)  
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Stivelse, prægelatineret

#### *Overtræk*

Glyceroltriacetat (E1518)  
Hypromellose (E464)  
Lactosemonohydrat  
Titandioxid (E171)

### 6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

### 6.3 Opbevaringstid

3 år.



#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-tabletbeholder med børnesikret lukke af polypropylen indeholdende 30 filmovertrukne tabletter sammen med silicagel-tørremiddel.

Fås i pakninger, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter og pakninger, der indeholder 90 (3 tabletbeholdere 30) filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/01/200/008  
EU/1/01/200/009

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. februar 2002  
Dato for seneste fornyelse: 14. december 2011

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om Viread findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viread 245 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 245 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
Hver tablet indeholder 156 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Lyseblå, mandelformede, filmovertrukne tabletter, der måler 16,8 mm x 10,3 mm diameter og er præget med „GILEAD“ og „4331“ på den ene side og „300“ på den anden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### *Hiv 1-infektion*

Viread 245 mg filmovertrukne tabletter er indiceret i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv 1-inficerede voksne.

Hos voksne er påvisningen af Vireads gavnlige effekt på hiv 1-infektion baseret på resultaterne fra ét studie med behandlingsnaive patienter, herunder patienter med en høj virusmængde (> 100.000 kopier/ml) og studier, hvor Viread blev føjet til stabil baggrundsterapi (hovedsagelig trestofsbehandling) hos antiretroviralt forbehandlede patienter, som tidligt ikke havde haft virologisk effekt (< 10.000 kopier/ml; hos størstedelen af patienterne < 5.000 kopier/ml).

Viread 245 mg filmovertrukne tabletter er også indiceret til behandling af hiv 1-inficerede unge med NRTI-resistens eller toksiciteter, der udelukker brugen af førstevalgsbehandling, i alderen 12 til < 18 år.

Valget af Viread som behandlingsform til tidligere antiretroviral-behandlede patienter med hiv 1-infektion skal baseres på individuel testning af patienternes virusresistens og/eller deres behandlingsanamnese.

#### *Hepatitis B-infektion*

Viread 245 mg filmovertrukne tabletter er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos voksne, der har:

- kompenseret leversygdom med tegn på aktiv viral replikation, konstant forhøjede serum-alanin-aminotransferase (ALAT)-niveauer og histologisk tegn på aktiv betændelse og/eller fibrose (se pkt. 5.1).
- tegn på lamivudin-resistent hepatitis B-virus (se pkt. 4.8 og 5.1).
- dekomenseret leversygdom (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Viread 245 mg filmovertrukne tabletter er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos unge i alderen 12 til < 18 år, der har:

- kompenseret leversygdom og tegn på immunaktiv sygdom, dvs. aktiv viral replikation og vedvarende forhøjede ALAT-niveauer i serum eller histologisk tegn på moderat til svær inflammation og/eller fibrose Med hensyn til beslutning om initiering af behandling af pædiatriske patienter se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1.

#### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion og/eller behandling af kronisk hepatitis B.

##### Dosering

###### *Hiv 1 og kronisk hepatitis B*

*Voksne og unge i alderen 12 til < 18 år, der vejer  $\geq 35$  kg:*

Den anbefalede dosis af Viread til behandling af hiv eller til behandling af kronisk hepatitis B er 245 mg (én tablet) en gang dagligt taget oralt sammen med mad.

Viread fås også som 33 mg/g granulat til behandling af hiv 1-infektion og kronisk hepatitis B hos voksne eller unge, hvor en fast lægemiddelform ikke er hensigtsmæssig.

Beslutningen om behandling af pædiatriske patienter (unge) skal ske på baggrund af omhyggelige overvejelser af den individuelle patients behov og i betragtning af aktuelle retningslinjer for behandling af pædiatriske patienter, herunder værdien af histologiske oplysninger ved *baseline*. Fordelene ved langvarig virologisk suppression med fortsat behandling skal opvejes mod risikoen ved langvarig behandling, herunder udvikling af resistent hepatitis b-virus og usikkerhederne i forbindelse med langvarig virkning på knogle- og nyretoksicitet (se pkt. 4.4).

Serum-ALAT skal være vedvarende forhøjet i mindst 6 måneder forud for behandling af pædiatriske patienter med kompenseret leversygdom, der skyldes HBeAg-positiv kronisk hepatitis B og i mindst 12 måneder hos patienter med HBeAg-negativ sygdom.

##### Behandlingens varighed for voksne og unge patienter med kronisk hepatitis B

Behandlingens optimale varighed er ukendt. Seponering af behandlingen kan overvejes i henhold til følgende:

- Hos HBeAg-positiv patienter uden levercirrose bør behandlingen administreres i mindst 12 måneder efter, der er bekræftet HBe-serokonversion (tab af HBeAg og tab af HBV-dna med anti-HBe-påvisning i to på hinanden følgende serumprøver med mindst 3-6 måneder imellem), eller indtil der forekommer HBs-serokonversion eller manglende virkning (se pkt. 4.4). Serum-ALAT- og HBV-dna-niveauer bør følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen for at kunne påvise et eventuelt sent virologisk tilbagefald.
- Hos HBeAg-negative patienter uden levercirrose bør behandlingen administreres mindst indtil HBs-serokonversion, eller indtil der er tegn på manglende virkning. Seponering af behandlingen kan også overvejes, når der er opnået stabil virologisk suppression (dvs. i mindst 3 år) så længe serum-ALAT- og HBV-dna-niveauer følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen for at kunne påvise et eventuelt sent virologisk tilbagefald. Ved langvarig behandling i mere end 2 år tilrådes regelmæssig revurdering for at bekræfte, at det fortsat er hensigtsmæssigt for patienten at fortsætte den valgte behandling.

Seponering af behandlingen frarådes hos voksne patienter med dekomenseret leversygdom eller levercirrose.

### *Pædiatrisk population*

Viread fås også som granulat til behandling af hiv 1-infektion og kronisk hepatitis B hos pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år og i reducerede tablettstyrker til behandling af hiv 1-infektion og kronisk hepatitis B hos pædiatriske patienter i alderen 6 til < 12 år (se pkt. 5.1). Se Produktresuméer for Viread 33 mg/g granulat og Viread 123 mg, 163 mg og 204 mg filmovertrukne tabletter.

Tenofovirdisoproxil's sikkerhed og virkning hos hiv 1-inficerede børn eller børn med kronisk hepatitis B under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### *Manglende dosis*

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Viread i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Viread sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Viread i mere end 12 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Viread, skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Viread, skal patienten ikke tage en ny dosis.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Der foreligger ingen data, hvorpå der kan laves en dosis anbefaling til patienter over 65 år (se pkt. 4.4).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Tenofovir udskilles via nyrerne og eksponeringen for tenofovir øges hos patienter med nyredysfunktion.

#### Voksne

Der er begrænsede data om sikkerhed og virkning af tenofovirdisoproxil hos voksne patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min), og langtidsikkerhedsdata er ikke blevet evalueret for let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min).

Tenofovirdisoproxil bør derfor kun bruges til voksne patienter med nedsat nyrefunktion, hvis de potentielle fordele ved behandlingen anses for at veje tungere end de potentielle risici. Administration af Viread 33 mg/g granulat med henblik på at give en reduceret daglig dosis tenofovirdisoproxil anbefales til voksne patienter med kreatininclearance < 50 ml/min, herunder hos hæmodialyse-patienter. Se Produktresuméet for Viread 33 mg/g granulat.

#### *Let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min)*

Begrænsede data fra kliniske studier understøtter én daglig dosis med 245 mg tenofovirdisoproxil hos patienter med let nedsat nyrefunktion.

#### *Moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min)*

Til patienter, der ikke kan tage tenofovirdisoproxil som granulat, kan 245 mg filmovertrukne tabletter anvendes med forlængede doseringsintervaller. Administration af 245 mg tenofovirdisoproxil hver 48. time kan anvendes. Dette er baseret på modellering af farmakokinetiske data for enkeltdosis hos hiv-negative patienter eller patienter uden HBV-infektion men med forskellige grader af nedsat nyrefunktion, herunder nyresygdom i slutstadiet, hvor det er nødvendigt med dialyse, og er ikke blevet bekræftet i kliniske studier. Derfor bør klinisk respons på behandling og nyrefunktion monitoreres tæt hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) og hæmodialyse-patienter*

Til patienter, der ikke kan tage tenofovirdisoproxil som granulat, og til hvem der ikke er alternativ behandling tilgængelig, kan 245 mg filmovertrukne tabletter anvendes med følgende forlængede doseringsintervaller:

Svært nedsat nyrefunktion: 245 mg tenofovirdisoproxil kan administreres hver 72.-96. time (dosering to gange ugentlig).

Hæmodialyse-patienter: 245 mg tenofovirdisoproxil kan administreres hver 7. dag efter afslutning af en hæmodialyse-session\*.

Disse justeringer af doseringsintervallet er ikke blevet bekræftet i kliniske studier. Simuleringer antyder, at 245 mg filmovertrukne tabletter med forlænget doseringsinterval ikke er optimalt, og at det kan resultere i øget toksicitet og muligt inadækvat respons. Derfor bør klinisk respons på behandling og nyrefunktion monitoreres tæt hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

\* Generelt forudsætter én ugentlig dosis tre hæmodialysesessioner om ugen, hver af ca. 4 timers varighed eller efter 12 timers kumulativ hæmodialyse.

Der kan ikke gives nogle dosisbefalinger til ikke-hæmodialyse-patienter med kreatininclearance < 10 ml/min.

#### Pædiatri

Anvendelsen af tenofovirdisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

#### *Nedsat leverfunktion*

Justering af dosis er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hvis Viread seponeres hos patienter med kronisk hepatitis B med eller uden samtidig hiv-infektion, skal disse patienter monitoreres tæt for tegn på eksacerbation af hepatitis (se pkt. 4.4).

#### Administration

Viread-tabletter skal tages oralt en gang dagligt sammen med mad.

En formulering af tenofovirdisoproxil som granulat fås til patienter, der har problemer med at synke filmovertrukne tabletter. I særlige tilfælde kan Viread 245 mg filmovertrukne tabletter imidlertid administreres, efter tablettens er blevet opløst i mindst 100 ml vand, appelsinjuice eller druesaft.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

Alle HBV-inficerede patienter bør tilbydes hiv-antistoftest før start af behandlingen med tenofovirdisoproxil (se *Samtidig infektion med hiv 1 og hepatitis B* nedenfor).

#### *Hepatitis B*

Patienterne skal underrettes om, at det ikke er påvist, at tenofovirdisoproxil forebygger risikoen for overførsel af HBV til andre ved seksuel kontakt eller kontaminering af blod. Der skal fortsat anvendes hensigtsmæssige forsigtighedsregler.

#### Samtidig administration af andre lægemidler

- Viread bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.
- Viread bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil.
- Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

#### Trestofsbehandling med nukleosider/nukleotider

Hos hiv-patienter er der rapporteret om høj forekomst af manglende virologisk virkning og om resistensudvikling, begge på et tidligt tidspunkt, når tenofovirdisoproxil blev kombineret med lamivudin og abacavir eller med lamivudin og didanosin, der blev administreret en gang dagligt.

## Påvirkning af nyrer og knogler hos den voksne population

### *Påvirkning af nyrer*

Tenofovir elimineres primært via nyrene. Der er rapporteret nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin, hypofosfatæmi og proksimal tubulopati (herunder Fanconis syndrom) ved brug af tenofovirdisoproxil i klinisk praksis (se pkt. 4.8).

### *Nyremonitorering*

Det anbefales, at man beregner kreatininclearance hos alle patienter forud for initiering af behandlingen med tenofovirdisoproxil. Desuden skal nyrefunktionen (kreatininclearance og serumphosphat) monitoreres efter to til fire ugers behandling, efter tre måneders behandling og derefter hver tredje til sjette måned hos patienter uden renale risikofaktorer. Hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion er hyppigere monitorering af nyrefunktionen nødvendig.

### *Nyrebehandling*

Hvis serumphosphat er  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance er faldende til  $< 50$  ml/min hos voksne patienter, der får tenofovirdisoproxil, skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentration i blodet samt uringlucose (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Det bør også overvejes at seponere behandlingen med tenofovirdisoproxil hos voksne patienter med kreatininclearance på  $< 50$  ml/min eller fald i serumphosphat til  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l). Det bør også overvejes at seponere behandlingen med tenofovirdisoproxil i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager.

### *Samtidig administration og risiko for nyretoksicitet*

Brug af tenofovirdisoproxil bør undgås med samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel (f.eks. aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2). Hvis samtidig brug af tenofovirdisoproxil og nefrotoksiske lægemidler er uundgåelig, skal nyrefunktionen monitoreres ugentligt.

Hos patienter i behandling med tenofovirdisoproxil med risikofaktorer for renal dysfunktion er der blevet rapporteret tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af højdosisbehandling med non-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og behandling med flere NSAID'er. Hvis tenofovirdisoproxil administreres sammen med et NSAID, skal nyrefunktionen monitoreres på tilstrækkelig vis.

En større risiko for nedsat nyrefunktion er blevet rapporteret hos patienter, der fik tenofovirdisoproxil i kombination med en ritonavir- eller cobicistat-boosteret proteasehæmmer. Nøje monitorering af nyrefunktionen er påkrævet hos disse patienter (se pkt. 4.5). Hos patienter med renale risikofaktorer skal administration af tenofovirdisoproxil sammen med en boosteret proteasehæmmer evalueres nøje.

Tenofovirdisoproxil er ikke klinisk vurderet hos patienter, der får lægemidler, som udskilles via det samme renale system, herunder transportproteinerne *human organic anion transporter* (hOAT) 1 og 3 eller MRP 4 (f.eks. cidofovir, et lægemiddel, der er kendt for at virke nefrotoksisk). Disse renale transportproteiner (hOAT1) kan være ansvarlige for tubulær sekretion og til dels for renal elimination af tenofovir og cidofovir. Farmakokinetikken af disse lægemidler, som udskilles via det samme renale system, herunder transportproteinerne (hOAT) 1 og 3 eller MRP 4, kan derfor forandre sig, hvis de administreres samtidig. Medmindre det er klart nødvendigt, anbefales samtidig brug af disse lægemidler, som udskilles via samme renale system, ikke, men hvis samtidig brug er uundgåelig, bør nyrefunktionen monitoreres en gang om ugen (se pkt. 4.5).

### *Nedsat nyrefunktion*

Tenofovirdisoproxil's renale sikkerhed er kun blevet undersøgt i et meget begrænset omfang hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 80$  ml/min).

### *Voksne patienter med en kreatininclearance $< 50$ ml/min, herunder hæmodialysepatienter*

Der er begrænsede data om sikkerhed og virkning af tenofovirdisoproxil hos patienter med nedsat nyrefunktion. Derfor bør tenofovirdisoproxil kun bruges, hvis de potentielle fordele ved behandlingen

anses for at veje tungere end de potentielle risici. Det frarådes at bruge tenofovirdisoproxil hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), og hos patienter med behov for hæmodialyse. Hvis der ikke findes nogen alternativ behandling, skal doseringsintervallet justeres og nyrefunktionen monitoreres tæt (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### *Påvirkning af knogler*

Knogleabnormiteter såsom osteomalaci, der kan manifestere sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter, og som i sjældne tilfælde kan medvirke til frakturer, kan forekomme i forbindelse med proksimal renal tubulopati induceret af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.8).

Fald i knoglemineraltæthed (BMD) er blevet observeret med tenofovirdisoproxil i randomiserede kontrollerede, kliniske forsøg med en varighed op til 144 uger hos hiv- eller HBV-inficerede patienter (se pkt. 4.8 og 5.1). Disse fald i BMD blev generelt forbedret efter behandlingsophør.

I andre studier (prospektive studier og tværsnitstudier) sås de mest udtalte reduktioner i BMD hos patienter, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil som del af et regime indeholdende en boostet proteasehæmmer. I betragtning af knogleabnormiteter forbundet med tenofovirdisoproxil og begrænsningerne af langtidsdata vedrørende tenofovirdisoproxils virkning på knoglesundhed og frakturrisiko, bør alternative behandlingsregimer generelt overvejes til patienter med osteoporose eller med tidligere knoglefrakturer.

Hvis der er formodning om knogleabnormiteter, eller disse påvises, skal relevant konsultation foretages.

#### Påvirkning af nyrer og knogler hos den pædiatriske population

Der er usikkerheder i forbindelse med virkningen af langvarig behandling på knogle- og nyretoksicitet. Desuden kan reversibiliteten af nyretoksicitet ikke helt sikres. Derfor anbefales en multidisciplinær fremgangsmåde for på tilstrækkelig vis at afveje balancen mellem risici og fordele ved behandlingen for hver enkelt patient, bestemme hensigtsmæssig monitorering i løbet af behandlingen (herunder en beslutning om at seponere behandlingen) og overveje behovet for tilskud.

#### *Påvirkning af nyrer*

Nyrebevirkninger i overensstemmelse med proximal renal tubulopati er blevet rapporteret hos hiv-inficerede, pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i det kliniske studie GS-US-104-0352 (se pkt. 4.8 og 5.1).

#### *Nyremonitorering*

Nyrefunktion (kreatininclearance og serumphosphat) bør evalueres før behandling og monitoreres under behandlingen som for voksne (se ovenfor).

#### *Nyrebehandling*

Hvis serumphosphat bekræftes til at være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos pædiatriske patienter, der får tenofovirdisoproxil, skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentration i blodet samt uringlucose-koncentration (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis der er formodning om nyreabnormiteter, eller disse påvises, skal konsultation med en nefrolog foretages for at overveje at seponere behandlingen med tenofovirdisoproxil. Det bør også overvejes at seponere behandlingen med tenofovirdisoproxil i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager.

#### *Samtidig administration og risiko for nyretoksicitet*

De samme anbefalinger gælder som for voksne (se ovenfor).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Anvendelsen af tenofovirdisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Tenofovirdisoproxil bør ikke initieres til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, og bør seponeres hos pædiatriske patienter, som udvikler nedsat nyrefunktion i løbet af behandlingen med tenofovirdisoproxil.

### *Påvirkning af knogler*

Viread kan forårsage en reduktion i BMD. Virkningerne af ændringer i BMD associeret med tenofoviridisoproxil på knoglesundheden på længere sigt og fremtidig frakturrisiko er uvis (se pkt. 5.1).

Hvis knogleabnormiteter påvises eller mistænkes hos pædiatriske patienter, skal konsultation med en endokrinolog og/eller en nefrolog foretages.

### Leversygdom

Data om sikkerhed og virkning hos levertransplanterede patienter er meget begrænsede.

Der er begrænsede data om sikkerhed og virkning hos HBV-inficerede patienter med dekompenaseret leversygdom, som har Child-Pugh-Turcotte (CPT) score > 9. Disse patienter kan have højere risiko for at få alvorlige hepatiske eller renale bivirkninger. Derfor bør hepatobiliære og renale parametre monitoreres tæt hos denne patientpopulation.

### *Hepatitis-eksacerbationer*

*Oplussen under behandlingen:* Spontan eksacerbation af kronisk hepatitis B er relativt almindeligt og karakteriseret af forbigående stigninger i serum-ALAT. Efter opstart af antiviral behandling kan serum-ALAT stige hos nogle patienter (se pkt. 4.8). Hos patienter med kompenseret leversygdom er disse stigninger i serum-ALAT generelt hverken ledsaget af en stigning i serum-bilirubin-koncentrationen eller af hepatisk dekomensation. Patienter med levercirrose kan have større risiko for hepatisk dekomensation efter hepatitis-eksacerbation og skal derfor monitoreres tæt under behandlingen.

*Oplussen efter seponering af behandlingen:* Akut hepatitis-eksacerbation er også blevet rapporteret hos patienter efter seponering af hepatitis B-behandlingen. En eksacerbation efter behandlingen er normalt forbundet med stigning i HBV-dna, og størstedelen af tilfældene forekommer at være selvbegrænsende. Der er imidlertid blevet rapporteret om alvorlige eksacerbationer, herunder dødsfald. Leverfunktionen bør monitoreres i regelmæssige intervaller, både med klinisk kontrol og laboratoriekontroller, i mindst 6 måneder efter seponering af hepatitis B-behandlingen. Genoptagelse af hepatitis B-behandlingen kan være nødvendig. Behandlingen bør ikke seponeres hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose, da eksacerbation efter behandlingen kan føre til hepatisk dekomensation.

En oplussen af leversygdommen er særligt alvorlig og nogle gange letal hos patienter med dekompenaseret leversygdom.

*Samtidig infektion med hepatitis C eller D:* Der findes ingen data om virkningen af tenofovir hos patienter med samtidig infektion med hepatitis C- eller D-virus.

*Samtidig infektion med hiv 1 og hepatitis B:* På grund af risikoen for udvikling af hiv-resistens skal tenofoviridisoproxil kun anvendes som en del af en passende, antiretroviral kombinationsbehandling hos patienter med samtidig hiv/HBV-infektion. Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART) og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardprocedurer. Hvis der er tegn på, at leversygdommen forværres hos sådanne patienter, skal man overveje at seponere eller foretage et ophold i behandlingen. Det skal imidlertid bemærkes, at stigninger i ALAT kan være en del af HBV-clearance under behandling med tenofovir, se *Hepatitis-eksacerbationer* ovenfor.

### Brug sammen med visse antivirale lægemidler mod hepatitis C

Det er vist, at samtidig administration af tenofoviridisoproxil og ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir øger plasmakoncentrationen af tenofovir, især ved brug af et hiv-regime, der indeholder tenofoviridisoproxil og en farmakokinetisk booster (ritonavir eller cobicistat). Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og en



farmakokinetisk booster er ikke klarlagt. De potentielle risici og fordele ved samtidig administration af ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og tenofoviridisoproxil i kombination med en boostet hiv-proteasehæmmer (f.eks. atazanavir eller darunavir) skal overvejes, især hos patienter med øget risiko for renal dysfunktion. Patienter, der får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir sammen med tenofoviridisoproxil og en boostet hiv-proteasehæmmer bør overvåges for bivirkninger relateret til tenofoviridisoproxil.

#### Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtstigning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

#### Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad, dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

#### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

#### Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

#### Ældre

Tenofoviridisoproxil er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med tenofoviridisoproxil.

#### Hjælpestoffer

Viread 245 mg filmovertrukne tabletter indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

På basis af resultaterne af *in vitro*-studier og tenofovirs kendte eliminationsvej er risikoen for CYP450-medierede interaktioner, hvor tenofovir er involveret sammen med andre lægemidler, lav.

##### Samtidig brug anbefales ikke

Viread bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.

Viread bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil.

##### *Didanosin*

Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4 og tabel 1).

##### *Lægemidler, som udskilles gennem nyrene*

Da tenofovir primært udskilles gennem nyrene, kan administration af tenofovirdisoproxil samtidig med lægemidler, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær secernering via transportproteinerne hOAT 1, hOAT 3 eller MRP 4 (f.eks. cidofovir), øge serumkoncentrationerne af tenofovir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.

Brug af tenofovirdisoproxil bør undgås ved samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel. Eksempler herpå omfatter, men er ikke begrænsede til, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Da tacrolimus kan påvirke nyrefunktionen, anbefales tæt monitorering, når det administreres samtidigt med tenofovirdisoproxil.

##### Andre interaktioner

Interaktioner mellem tenofovirdisoproxil og andre lægemidler ses i tabel 1 nedenfor (stigning er angivet som „↑“, fald som „↓“, ingen ændring som „↔“, to gange dagligt som „b.i.d.“, en gang dagligt som „q.d.“).

**Tabel 1: Interaktioner mellem tenofovirdisoproxil og andre lægemidler**

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale lægemidler</b>		
<b>Proteasehæmmere</b>		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Lopinavir/ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ingen signifikant virkning på de farmakokinetiske parametre for lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Darunavir/ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Ingen signifikant virkning på de farmakokinetiske parametre for darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
<b>NRTier</b>		
Didanosin	Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60 % stigning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).  Øget systemisk eksponering for didanosin kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin ved en dosis på 400 mg dagligt er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forhøjer niveauet af phosphoryleret (dvs. aktiv) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofovirdisoproxil er blevet sat i forbindelse med rapporter om en høj forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion.
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Tenofovidisoproxil bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoxil (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Entecavir	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofoviridisoproxil blev administreret sammen med entecavir.
<b>Antivirale midler mod hepatitis C-virus</b>		
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>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>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
<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>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C<sub>max</sub>: ↑ 64 % C<sub>min</sub>: ↑ 59 %</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<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>	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan medføre forstærkede bivirkninger af tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<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>	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Dolutegravir AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C <sub>max</sub> : ↑ 61 % C <sub>min</sub> : ↑ 115 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<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>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>



Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % C<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>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C <sub>max</sub> : ↓ 41 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 30 % C <sub>min</sub> : ↑ 63 %  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ritonavir: 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> : ↑ 42 % C <sub>min</sub> : ↔	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<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>	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<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>	Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz forventes at reducere plasmakoncentrationen af velpatasvir. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz-indeholdende regimer frarådes.

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<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>	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/enofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxicilaprevir: 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>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 48 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger.</p> <p>Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23 %</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: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25 % C<sub>min</sub>: ↔</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.

<sup>1</sup> Data genereret fra samtidig dosering af ledipasvir/sofosbuvir. Forskudt administration (12 timers mellemrum) gav tilsvarende resultater.

<sup>2</sup> Den primære cirkulerende sofosbuvirmetabolit.

<sup>3</sup> Studiet blev udført med yderligere voxilaprevir 100 mg for at opnå de forventede voxilaprevir-eksponeringer hos HCV-inficerede patienter.

#### Studier, der blev udført med andre lægemidler

Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofovirdisoproxil blev administreret sammen med emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir-boostet), methadon, ribavirin, rifampicin, tacrolimus eller hormonantikonceptionsmidlet norgestimater/ethinylestradiol.

Tenofovirdisoproxil skal tages sammen med mad, da mad forbedrer tenofovirs biotilgængelighed (se pkt. 5.2).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 graviditetsudfald) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med tenofovirdisoproxil. Dyrestudier indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis det er indiceret, kan anvendelse af tenofovirdisoproxil overvejes under graviditet.

I litteraturen er eksponering for tenofovirdisoproxil i graviditetens tredje trimester blevet påvist at reducere risikoen for transmission af HBV fra moder til barn, hvis tenofovirdisoproxil gives til mødre i tillæg til hepatitis-B immunglobulin og hepatitis-B vaccine til spædbørn.

I tre kontrollerede kliniske forsøg fik i alt 327 gravide kvinder med kronisk HBV-infektion administreret tenofovirdisoproxil (245 mg) en gang dagligt fra graviditetsuge 28 til 32 frem til 1-2 måneder efter fødslen. Kvinderne og deres spædbørn blev fulgt i op til 12 måneder efter fødslen. Der er ikke fremkommet nogen sikkerhedssignaler fra disse data.

##### Amning

Hvis den nyfødte behandles tilstrækkeligt for forebyggelse af hepatitis B ved fødslen, kan en mor med hepatitis B generelt amme sit spædbarn.

Tenofovir udskilles i human mælk i meget lave mængder og eksponering af spædbørn gennem modermælk anses som ubetydelig. Selvom langtidsdataene er begrænsede, er der ikke rapporteret nogen bivirkninger hos ammede spædbørn, og HBV-inficerede mødre, der tager tenofovirdisoproxil kan amme.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

#### Fertilitet

Der er begrænsede kliniske data hvad angår virkningen af tenofovirdisoproxil på fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen skadelige virkninger af tenofovirdisoproxil på fertiliteten.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør dog underrettes om, at svimmelhed er blevet indberettet som en bivirkning under behandling med tenofovirdisoproxil.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofil

*Hiv 1 og hepatitis B:* Hos patienter, der behandles med tenofovirdisoproxil, er der rapporteret sjældne tilfælde af nedsat nyrefunktion, nyresvigt og ikke almindeligt forekommende hændelser af proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom), som nogle gange kan medføre knogleabnormiteter (i sjældne tilfælde er det rapporteret som medvirkende årsag til frakturer). Nyrefunktionen bør monitoreres hos patienter, som får Viread (se pkt. 4.4).

*Hiv 1:* Ca. 1/3 af patienterne kan forventes at få bivirkninger i forbindelse med behandling med tenofovirdisoproxil i kombination med andre antiretrovirale midler. Disse bivirkninger er som regel lette til moderate gastrointestinale symptomer. Ca. 1 % af de tenofovirdisoproxil-behandlede voksne patienter ophørte med behandlingen på grund af gastrointestinale symptomer.

*Hepatitis B:* Ca. 1/4 af patienterne kan forventes at få bivirkninger i forbindelse med behandling med tenofovirdisoproxil; de fleste af dem er lette. I kliniske studier med HBV-inficerede patienter, var den hyppigst forekommende bivirkning med tenofovirdisoproxil kvalme (5,4 %).

Der er rapporteret akut hepatitis-eksacerbationer, både under behandling og efter seponering af hepatitis B-behandling (se pkt. 4.4).

#### Resumé af bivirkninger i tabelform

Vurderingen af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil er baseret på sikkerhedsdata fra kliniske studier og erfaringer efter markedsføring. Alle bivirkninger vises i tabel 2.

*Kliniske studier, hiv 1:* Vurderingen af bivirkninger med data fra kliniske studier med hiv 1-inficerede patienter er baseret på erfaringer fra to studier, hvor 653 behandlingserfarne patienter fik behandling med tenofovirdisoproxil (n = 443) eller placebo (n = 210) i kombination med andre antiretrovirale lægemidler i 24 uger, og ligeledes fra et dobbeltblindt, sammenlignende, kontrolleret studie, hvor 600 behandlingsnaive patienter fik behandling med 245 mg tenofovirdisoproxil (n = 299) eller stavudin (n = 301) i kombination med lamivudin og efavirenz i 144 uger.

*Kliniske studier, hepatitis B:* Vurdering af bivirkningsdata fra kliniske studier med HBV-patienter er primært baseret på erfaringer fra to dobbeltblinde, sammenlignende, kontrollerede studier, hvor 641 voksne patienter med kronisk hepatitis B og kompenseret leversygdom blev behandlet med 245 mg tenofovirdisoproxil dagligt (n = 426) eller 10 mg adefovirdipivoxil dagligt (n = 215) i 48 uger. De bivirkninger, der blev observeret ved fortsat behandling i 384 uger, var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for tenofovirdisoproxil. Efter en indledende reduktion på ca. -4,9 ml/min (ved

anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) henholdsvis -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ved anvendelse af *modification of diet in renal disease* [MDRD]-ligningen) efter de første 4 ugers behandling var hastigheden af den årlige reduktion i nyrefunktionen efter *baseline*, der blev rapporteret hos patienter behandlet med tenofoviridisoproxil, -1,41 ml/min pr. år (ved anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) henholdsvis -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pr. år (ved anvendelse af MDRD-ligningen).

*Patienter med dekomenseret leversygdom:* Sikkerhedsprofilen for tenofoviridisoproxil hos patienter med dekomenseret leversygdom blev vurderet i et dobbeltblindt, aktivt kontrolleret studie (GS-US-174-0108), hvor voksne patienter fik behandling med tenofoviridisoproxil (n = 45) eller emtricitabin plus tenofoviridisoproxil (n = 45) eller entecavir (n = 22) i 48 uger.

I behandlingsarmen med tenofoviridisoproxil seponerede 7 % af patienterne behandlingen på grund af en bivirkning, 9 % af patienterne fik bekræftet forhøjelse i serumkreatinin på  $\geq 0,5$  mg/dl eller bekræftet serumphosphat på  $< 2$  mg/dl til og med uge 48. Der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem de kombinerede tenofovirarme og armen med entecavir. Efter 168 uger oplevede 16 % (7/45) i tenofoviridisoproxil-gruppen, 4 % (2/45) i emtricitabin plus tenofoviridisoproxil-gruppen og 14 % (3/22) i entecavir-gruppen tolerabilitetssvigt. 13 % (6/45) i tenofoviridisoproxil-gruppen, 13 % (6/45) i emtricitabin plus tenofoviridisoproxil-gruppen og 9 % (2/22) i entecavir-gruppen havde en bekræftet stigning i serumkreatinin på  $\geq 0,5$  mg/dl eller bekræftet serumphosphat på  $< 2$  mg/dl.

Ved uge 168 var hyppigheden af dødsfald i denne population af patienter med dekomenseret leversygdom 13 % (6/45) i tenofoviridisoproxil-gruppen, 11 % (5/45) i emtricitabin plus tenofoviridisoproxil-gruppen og 14 % (3/22) i entecavir-gruppen. Hyppigheden af hepatocellulært karcinom var 18 % (8/45) i tenofoviridisoproxil-gruppen, 7 % (3/45) i emtricitabin plus tenofoviridisoproxil-gruppen og 9 % (2/22) i entecavir-gruppen.

Forsøgspersoner med en høj CPT-score ved *baseline* havde en større risiko for at udvikle alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4).

*Patienter med lamivudin-resistent kronisk hepatitis B:* Der blev ikke identificeret nye bivirkninger af tenofoviridisoproxil i et randomiseret, dobbeltblindt studie (GS-US-174-0121), hvor 280 lamivudin-resistente patienter fik tenofoviridisoproxil (n = 141) eller emtricitabin/tenofoviridisoproxil (n = 139) i 240 uger.

Bivirkninger med mistænkt (eller i det mindste en mulig) forbindelse med behandling er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) eller sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ).

**Tabel 2: Resumé af bivirkninger forbundet med tenofoviridisoproxil baseret på erfaringer fra kliniske studier og efter markedsføring**

Hyppighed	Tenofoviridisoproxil
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Meget almindelig:	hypofosfatæmi <sup>1</sup>
Ikke almindelig:	hypokaliæmi <sup>1</sup>
Sjælden:	laktatacidose
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig:	svimmelhed
Almindelig:	hovedpine
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig:	diarré, opkastning, kvalme
Almindelig:	abdominalsmerter, abdominal distension, flatulens
Ikke almindelig:	pancreatitis
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Almindelig:	forhøjede aminotransferaser
Sjælden:	steatosis hepatis, hepatitis



Hyppighed	Tenofovirdisoproxil
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Meget almindelig:	udslæt
Sjælden:	angioødem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Almindelig	fald i knoglemineraltæthed <sup>3</sup>
Ikke almindelig:	rabdomyolyse <sup>1</sup> , muskelsvækkelse <sup>1</sup>
Sjælden:	osteomalaci (manifesterer sig som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) <sup>1, 2</sup> , myopati <sup>1</sup>
<i>Nyrer og urinveje:</i>	
Ikke almindelig:	øget kreatinin, proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom)
Sjælden:	akut nyresvigt, nyresvigt, akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis) <sup>2</sup> , nefrogen diabetes insipidus
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Meget almindelig:	asteni
Almindelig:	træthed

<sup>1</sup> Denne bivirkning kan forekomme som resultat af proksimal renal tubulopati. Den anses ikke som årsagsmæssigt forbundet med tenofovirdisoproxil, hvis denne tilstand ikke er til stede.

<sup>2</sup> Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring, men blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier eller i programmet for forlænget adgang til tenofovirdisoproxil. Hyppighedskategorien 'ikke almindelig' blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret for tenofovirdisoproxil i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier og i programmet for forlænget adgang (n=7.319).

<sup>3</sup> Hyppigheden af denne bivirkning blev estimeret baseret på sikkerhedsdata fra forskellige kliniske studier med TDF hos HBV-inficerede patienter. Se også pkt. 4.4 og 5.1.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Hiv 1 og hepatitis B:*

##### *Nedsat nyrefunktion*

Da Viread kan forårsage nyreskader, anbefales monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4 og 4.8 *Resumé af sikkerhedsprofil*). Proksimal renal tubulopati gik generelt væk eller blev bedre efter seponering af tenofovirdisoproxil. Hos nogle patienter gik reduktionen i kreatininclearance imidlertid ikke helt væk, trods seponering af tenofovirdisoproxil. Patienter med risiko for nedsat nyrefunktion (såsom patienter med renale risikofaktorer ved *baseline* eller fremskreden hiv-sygdom eller patienter, der samtidig fik nefrotoksiske lægemidler) har en øget risiko for at opleve en ufuldstændig bedring af nyrefunktionen, trods seponering af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.4).

##### *Laktatacidose*

Der er rapporteret tilfælde af laktatacidose med tenofovirdisoproxil alene eller i kombination med andre antiretrovirale midler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom patienter med dekomenseret leversygdom, eller patienter der får samtidige lægemidler, der vides at inducere laktatacidose, har en større risiko for at få svær laktatacidose under behandling med tenofovirdisoproxil, herunder med letal udgang.

#### *Hiv 1:*

##### *Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

##### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

##### *Osteonekrose*

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

### *Hepatitis B:*

#### *Hepatitis-eksacerbationer under behandlingen*

I studier med nukleosid-naive patienter forekom der efter behandlingsstart stigninger i ALAT > 10 gange ULN (øvre grænse af normalværdien) og > 2 gange *baseline* hos 2,6 % af de tenofovirdisoproxil-behandlede patienter. ALAT-stigninger forekom med en mediantid fra behandlingsstart på 8 uger. Disse stigninger forsvandt ved fortsat behandling og var i de fleste tilfælde associeret med en reduktion i virusmængden på  $\geq 2 \log_{10}$  kopier/ml, som gik forud for eller faldt sammen med ALAT-stigningen. Der anbefales periodisk monitorering af leverfunktionen under behandling (se pkt. 4.4).

#### *Hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandling*

Hos HBV-inficerede patienter er der forekommet klinisk og laboratoriemæssig evidens for hepatitis-eksacerbationer efter seponering af HBV-behandling (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

#### *Hiv 1*

Vurderingen af bivirkninger er baseret på to randomiserede studier (studie GS-US-104-0321 og studie GS-US-104-0352) med 184 hiv 1-inficerede pædiatriske patienter (i alderen 2 til < 18 år), der blev behandlet med tenofovirdisoproxil (n = 93) eller placebo/aktiv komparator (n = 91) i kombination med andre antiretrovirale midler i 48 uger (se pkt. 5.1). De observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter, der fik behandling med tenofovirdisoproxil var overensstemmende med dem, der blev observeret i kliniske studier af tenofovirdisoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 *Resumé af bivirkninger i tabelform* og 5.1).

Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos hiv 1-inficerede unge var BMD Z-resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofovirdisoproxil, lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo. Hos hiv 1-inficerede børn var BMD Z-resultater hos forsøgspersoner, der skiftede til tenofovirdisoproxil, lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som bibeholdt deres stavudin- eller zidovudin-holdige behandlinger (se pkt. 4.4 og 5.1).

I studie GS-US-104-0352 seponerede 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofovirdisoproxil (median tenofovirdisoproxil-eksponering 331 uger), studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofovirdisoproxil. 7 patienter havde en estimeret glomerulær filtreringshastighed (GFR) mellem 70 og 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Blandt disse oplevede 3 patienter en klinisk betydningsfuld reduktion i estimeret GFR, som bedredes efter seponering af tenofovirdisoproxil.

#### *Kronisk hepatitis B*

Vurderingen af bivirkninger er baseret på et randomiseret studie (studie GS-US-174-0115) med 106 unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kronisk hepatitis B, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger og et randomiseret studie (studie GS-US-174-0144) med 89 patienter med kronisk hepatitis B (i alderen 2 til < 12 år), der blev behandlet med tenofovirdisoproxil (n = 60) eller placebo (n = 29) i 48 uger. De observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter, som blev behandlet med tenofovirdisoproxil, svarede til de bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier af tenofovirdisoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 *Resumé af bivirkninger i tabelform* og 5.1).

Reduktioner i BMD er blevet observeret hos HBV-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 18 år. BMD Z-resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofovirdisoproxil, var lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

## Andre særlige populationer

### *Ældre*

Tenofovirdisoproxil er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.4).

### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Da tenofovirdisoproxil kan forårsage nyretoksicitet, anbefales tæt monitorering af nyrefunktionen hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion, som behandles med Viread (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Anvendelsen af tenofovirdisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Såfremt der forekommer overdosering, skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8 og 5.3), og der skal gives støttende standardbehandling efter behov.

### Behandling

Tenofovir kan fjernes ved hæmodialyse; median hæmodialyse-clearance af tenofovir er 134 ml/min. Det vides ikke, om tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; nukleosid og nukleotid reverse transkriptasehæmmere, ATC-kode: J05AF07

### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Tenofovirdisoproxilfumarat er fumaratsaltet af et prodrug af tenofovirdisoproxil. Tenofovirdisoproxil absorberes og omdannes til det aktive stof tenofovir, som er en nukleosidmonophosphat (nukleotid)-analog. Tenofovir omdannes derefter af konstitutivt eksprimerede cellezymer til den aktive metabolit, tenofovirdiphosphat, en obligat kædeblokker. Tenofovirdiphosphat har en intracellulær halveringstid på 10 timer i aktiverede og 50 timer i hvilende mononukleære celler i perifert blod (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC'er). Tenofovirdiphosphat hæmmer hiv 1-reverse-transkriptase og HBV-polymerase ved direkte bindingskonkurrence med det naturlige deoxyribonukleotidsubstrat og - efter indføjelser i dna - ved dna-kædeblokering. Tenofovirdiphosphat er en svag hæmmer af de cellulære polymeraser  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\gamma$ . Ved koncentrationer på op til 300  $\mu\text{mol/l}$  har tenofovir tilmed ikke vist effekt på syntesen af mitokondrie-dna eller produktionen af mælkesyre ved *in vitro*-analyser.

### *Data vedrørende hiv*

*Hiv-antiviral aktivitet in vitro:* Den koncentration af tenofovir, der kræves til 50 % hæmning ( $EC_{50}$ ) af laboratorie-vildtypestammen hiv 1<sub>IIB</sub>, er 1-6  $\mu\text{mol/l}$  ved lymfoide cellelinjer og 1,1  $\mu\text{mol/l}$  mod primære hiv 1 subtype B isolater i PBMC'er. Tenofovir er også aktivt mod hiv 1-subtyperne A, C, D, E, F, G og O og mod hiv<sub>BAL</sub> ved primære monocyt-/makrofagceller. Tenofovir er desuden aktivt *in vitro* mod hiv 2 med en  $EC_{50}$  på 4,9  $\mu\text{mol/l}$  ved MT-4-celler.

*Resistens:* Stammer af hiv 1 med nedsat følsomhed over for tenofovir og en K65R-mutation ved reverse transkriptase er blevet udsøgt *in vitro* og hos nogle patienter (se Klinisk virkning og

sikkerhed). Tenofovirdisoproxil bør undgås hos tidligere antiretroviral-behandlede patienter med stammer, som har K65R-mutationen (se pkt. 4.4). Desuden er en K70E-substitution i hiv 1-reverse transkriptase blevet selekteret af tenofovir, hvilket fører til en nedsat følsomhed for tenofovir på lavt niveau.

Kliniske studier med tidligere behandlede patienter har vurderet anti-hiv-aktiviteten af 245 mg tenofovirdisoproxil mod hiv 1-stammer med resistens over for nukleosidhæmmere. Resultaterne indikerer, at patienter, hvis hiv udtrykte 3 eller flere thymidin-analog-forbundne mutationer (*TAMs*), som omfattede enten M41L- eller L210W-reverse transkriptase-mutation, viste reduceret respons over for behandlingen med 245 mg tenofovirdisoproxil.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Den gavnlige effekt af tenofovirdisoproxil hos tidligere behandlede og behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne er blevet påvist i studier af henholdsvis 48 ugers og 144 ugers varighed.

I studie GS-99-907 blev 550 behandlingserfarne voksne patienter behandlet med placebo eller 245 mg tenofovirdisoproxil i 24 uger. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 427 celler/mm<sup>3</sup>, den gennemsnitlige hiv 1-rna-plasmakonzentration ved *baseline* var 3,4 log<sub>10</sub> kopier/ml (78 % af patienterne havde en virusmængde på < 5.000 kopier/ml) og den gennemsnitlige varighed af forudgående hiv-behandling var 5,4 år. Genotypeanalyse ved *baseline* af hiv-isolater fra 253 patienter afslørede, at 94 % af patienterne havde hiv 1-resistensmutationer i forbindelse med nukleosid reverse transkriptasehæmmere, 58 % havde mutationer i forbindelse med proteasehæmmere og 48 % havde mutationer i forbindelse med non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere.

Ved uge 24 var den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* i log<sub>10</sub> plasmakonzentrationer af hiv 1-rna-niveauer (DAVG<sub>24</sub>) -0,03 log<sub>10</sub> kopier/ml og -0,61 log<sub>10</sub> kopier/ml for placebogruppen og 245 mg tenofovirdisoproxil gruppen (p < 0,0001). En statistisk signifikant forskel til gunst for 245 mg tenofovirdisoproxil sås i den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* efter 24 uger (DAVG<sub>24</sub>) for CD4-celletallet (+13 celler/mm<sup>3</sup> for 245 mg tenofovirdisoproxil *versus* -11 celler/mm<sup>3</sup> for placebo, p-værdi = 0,0008). Den antivirale respons over for tenofovirdisoproxil holdt sig i 48 uger (DAVG<sub>48</sub> var -0,57 log<sub>10</sub> kopier/ml, procentdelen af patienter med hiv 1-rna under 400 eller 50 kopier/ml var henholdsvis 41 % og 18 %). 8 patienter (2 %) behandlet med 245 mg tenofovirdisoproxil udviklede K65R mutationen inden for de første 48 uger.

Den 144-ugers, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede fase af studie GS-99-903 vurderede effekten og sikkerheden af 245 mg tenofovirdisoproxil *versus* stavudin ved anvendelse i kombination med lamivudin og efavirenz hos behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 279 celler/mm<sup>3</sup>, den gennemsnitlige hiv 1-rna-plasmakonzentration ved *baseline* var 4,91 log<sub>10</sub> kopier/ml, 19 % af patienterne havde symptomatisk hiv 1-infektion og 18 % havde aids. Patienter blev stratificeret efter hiv 1-rna og CD4-tal ved *baseline*. 43 % af patienterne havde en virusmængde ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml og 39 % havde CD4-celletal på < 200 celler/ml.

Ved behandlingsintentionanalyse (manglende data og skift i antiretroviral behandling (ART) blev betragtet som svigt) var procentdelen af patienter med hiv 1-rna under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml i uge 48 af behandlingen henholdsvis 80 % og 76 % i 245 mg tenofovirdisoproxil behandlingsarmen, sammenlignet med 84 % og 80 % i stavudin behandlingsarmen. I uge 144 var procentdelen af patienter med hiv 1-rna under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml henholdsvis 71 % og 68 % i 245 mg tenofovirdisoproxil-armen sammenlignet med 64 % og 63 % i stavudinarmen.

Den gennemsnitlige ændring fra *baseline* for hiv 1-rna og CD4-tal i uge 48 af behandlingen var næsten ens i begge behandlingsgrupper (-3,09 og -3,09 log<sub>10</sub> kopier/ml; +169 og 167 celler/mm<sup>3</sup> i henholdsvis 245 mg tenofovirdisoproxil og stavudin gruppen). I uge 144 af behandlingen forblev den gennemsnitlige ændring fra *baseline* næsten ens i begge behandlingsgrupper (-3,07 og -3,03 log<sub>10</sub> kopier/ml; +263 og +283 celler/mm<sup>3</sup> i henholdsvis 245 mg tenofovirdisoproxil-gruppen og stavudingruppen). En konsistent respons på behandling med 245 mg tenofovirdisoproxil sås uden hensyn til hiv 1-rna og CD4-tal ved *baseline*.

K65R-mutationen sås hos en lidt højere procentdel af patienter i tenofovirdisoproxil gruppen end den aktive kontrolgruppe (2,7 % versus 0,7 %). Efavirenz- eller lamivudinresistens opstod enten forud for eller samtidig med udviklingen af K65R i alle tilfælde. 8 patienter i 245 mg tenofovirdisoproxil-armen havde hiv med K65R-mutation, 7 af disse opstod i løbet af de første 48 uger af behandlingen og den sidste i uge 96. Der blev ikke observeret yderligere udvikling af K65R op til uge 144. En patient i armen med tenofovirdisoproxil udviklede K70E-substitutionen i virusset. Fra både genotype- og fænotypeanalyser har der ikke været nogle tegn på andre veje for resistens over for tenofovir.

#### *Data vedrørende HBV*

*HBV-antiviral aktivitet in vitro:* Tenofovirs antivirale aktivitet *in vitro* over for HBV blev vurderet i cellelinjen HepG2 2.2.15. EC<sub>50</sub>-værdierne for tenofovir var inden for intervallet 0,14 til 1,5 µmol/l med CC<sub>50</sub>-værdier (50 % cytotoxisk koncentration) > 100 µmol/l.

*Resistens:* Der er ikke blevet identificeret nogle HBV-mutationer med relation til tenofovirdisoproxil-resistens (se Klinisk virkning og sikkerhed). I cellebaserede analyser med HBV-stammer med rtV173L-, rtL180M- og rtM204I/V-mutationer med relation til lamivudin- og telbivudinresistens påvises en følsomhed over for tenofovir fra 0,7 til 3,4 gange den for vildtypevirus. HBV-stammer med rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V- og rtM250V-mutationer med relation til entecavirresistens udviste en følsomhed over for tenofovir fra 0,6 til 6,9 gange den for vildtypevirus. HBV-stammer med rtA181V- og rtN236T-mutationer med relation til adefovirresistens udviste en følsomhed over for tenofovir fra 2,9 til 10 gange den for vildtypevirus. Virus, som indeholdt rtA181T-mutationen, forblev følsomme over for tenofovir med EC<sub>50</sub>-værdier på 1,5 gange den for vildtypevirus.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Påvisningen af tenofovirdisoproxils gavnlige effekt på kompenseret og dekompenaseret sygdom er baseret på virologisk, biokemisk og serologisk respons hos voksne med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ kronisk hepatitis B. Behandlede patienter omfattede behandlingsnaive, lamivudinerfarne og adefovirdipivoxilerfarne patienter samt patienter med lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*. Der er også blevet påvist gavnlige effekt, baseret på histologisk respons hos kompenserede patienter.

#### *Erfaring hos patienter med kompenseret leversygdom i uge 48 (studie GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103)*

Resultater gennem 48 uger fra to randomiserede, dobbeltblinde fase 3-studier, som sammenlignede tenofovirdisoproxil med adefovirdipivoxil hos voksne patienter med kompenseret leversygdom, vises i tabel 3 nedenfor. Studie GS-US-174-0103 blev udført med 266 (randomiserede og behandlede) HBeAg-positiv patienter, mens studie GS-US-174-0102 blev udført med 375 (randomiserede og behandlede) patienter, som var HBeAg-negative og HBeAb-positiv.

I begge disse studier var tenofovirdisoproxil signifikant bedre end adefovirdipivoxil med hensyn til det primære virkningsendepunkt, som var komplet respons (defineret som HBV-dna-niveauer < 400 kopier/ml og en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore). Behandlingen med 245 mg tenofovirdisoproxil var også forbundet med signifikant større andele af patienter med HBV-dna < 400 kopier/ml sammenlignet med behandlingen med 10 mg adefovirdipivoxil. Begge behandlinger producerede lignende resultater med hensyn til histologisk respons (defineret som en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore) ved uge 48 (se tabel 3 nedenfor).

I studie GS-US-174-0103 var der en signifikant større andel af patienterne i tenofovirdisoproxil-gruppen, der havde normaliseret ALAT og opnået tab af HBsAg ved uge 48 end i adefovirdipivoxil-gruppen (se tabel 3 nedenfor).

**Tabel 3: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-negative og HBeAg-positive patienter i uge 48**

Parameter	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250	10 mg adefoviridipivoxil n = 125	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176	10 mg adefoviridipivoxil n = 90
<b>Komplet respons (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologi</b> Histologisk respons (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Median HBV-dna-reduktion fra baseline<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopier/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV-dna (%)</b> < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALAT (%)</b> Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologi (%)</b> Tab af HBeAg/sero- konversion	n/a	n/a	22/21	18/18
Tab af HBsAg/sero- konversion	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* p-værdi *versus* adefovirdipivoxil < 0,05.

<sup>a</sup> Komplet respons defineret som HBV-dna-niveauer < 400 kopier/ml og en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore.

<sup>b</sup> Forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore.

<sup>c</sup> Median ændring fra *baseline* HBV-dna reflekterer blot forskellen mellem *baseline* HBV-dna og analysens detektionsgrænse (*Limit of detection* - LOD).

<sup>d</sup> Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

n/a = *not applicable* –ikke relevant.

Tenofoviridisoproxil var forbundet med signifikant større andele af patienter med HBV-dna, som ikke kunne måles (< 169 kopier/ml [ $< 29$  IE/ml]; kvantificeringsgrænsen for Roche Cobas Taqman HBV-analysen), sammenlignet med adefovirdipivoxil (studie GS-US-174-0102; 91 %, 56 % henholdsvis studie GS-US-174-0103; 69 %, 9 %).

Behandlingsresponset med tenofoviridisoproxil var sammenlignelig hos de nukleosid-erfarne (n = 51) og nukleosid-naive (n = 375) patienter samt hos patienter med normal ALAT (n = 21) og unormal ALAT (n = 405) ved *baseline*, da studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 blev kombineret. Der var 49 ud af de 51 nukleosid-erfarne patienter, der tidligere var blevet behandlet med lamivudin. Der var 73 % af de nukleosid-behandlede og 69 % af de nukleosid-naive patienter, der opnåede fuldkommen respons på behandlingen; 90 % af de nukleosid-erfarne og 88 % af de nukleosidnaive patienter opnåede HBV-dna-undertrykkelse < 400 kopier/ml. Alle patienter med normal ALAT ved *baseline* og 88 % af patienterne med unormal ALAT ved *baseline* opnåede HBV-dna-suppression < 400 kopier/ml.

#### *Erfaring ud over 48 uger i studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103*

I studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 skiftede patienterne uden behandlingsafbrydelse til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil efter at have fået dobbeltblind-behandling i 48 uger (enten 245 mg tenofoviridisoproxil eller 10 mg adefovirdipivoxil). I studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 fortsatte henholdsvis 77 % og 61 % af patienterne i studiet til og med uge 384. Ved

uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 blev viral suppression og biokemisk og serologisk respons opretholdt ved fortsat tenofoviridisoproxil-behandling (se tabel 4 og 5 nedenfor).

**Tabel 4: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-negative patienter ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 open-label-behandling**

Parameter <sup>a</sup>	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)											
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250						10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 125					
Uge	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 kopier/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>ALAT (%)</b> Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
<b>Scrologi (%)</b> Tab af HBeAg/sero- konversion	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Tab af HBsAg/sero- konversion	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> Baseret på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Patienter, som afbrød studiet på et vilkårligt tidspunkt før uge 384 pga. et protokoldefineret endepunkt, såvel som dem, der fuldførte uge 384, inkluderes i nævneren.

<sup>b</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 48 uger *open-label*.

<sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 48 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>d</sup> Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

<sup>e</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 96 uger *open-label*.

<sup>f</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 96 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>g</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 144 uger *open-label*.

<sup>h</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 144 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>i</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 192 uger *open-label*.

<sup>j</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 192 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>k</sup> Én patient i denne gruppe blev HBsAg-negativ for første gang ved uge 240-besøget og var stadig i studiet på skæringsdagen for dataindsamling. Forsøgspersonens tab af HBsAg blev endeligt bekræftet ved det efterfølgende besøg.

<sup>l</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 240 uger *open-label*.

<sup>m</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 240 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>n</sup> De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som ekskluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofoviridisoproxil (KM-TDF).

<sup>o</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 336 uger *open-label*.

<sup>p</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 336 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

n/a = *not applicable* - ikke relevant.

**Tabel 5: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-positive patienter ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 *open-label*-behandling**

Parameter <sup>a</sup>	Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)											
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176						10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 90					
Uge	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>
HBV-dna (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologi (%)												
Tab af HBeAg/sero- konversion	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Tab af HBsAg/sero- konversion	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> Baseret på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Patienter, som afbrød studiet på et vilkårligt tidspunkt før uge 384 pga. et protokoldefineret endepunkt, såvel som dem, der fuldførte uge 384, inkluderes i nævneren.

<sup>b</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 48 uger *open-label*.

<sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 48 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>d</sup> Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

<sup>e</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 96 uger *open-label*.

<sup>f</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 96 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>g</sup> De viste tal er kumulative procentdele baseret på en Kaplan Meier-analyse, som inkluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofoviridisoproxil (KM-ITT).

<sup>h</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 144 uger *open-label*.

<sup>i</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 144 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>j</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 192 uger *open-label*.

<sup>k</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 192 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>l</sup> De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som ekskluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofoviridisoproxil (KM-TDF).

<sup>m</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 240 uger *open-label*.

<sup>n</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 240 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>o</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 336 uger *open-label*.

<sup>p</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 336 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

Data for leverbiopsi ved både *baseline* og uge 240 var tilgængelige for 331/489 patienter, som forblev i studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 ved uge 240 (se tabel 6 nedenfor). 95 % (225/237) af patienterne uden cirrose ved *baseline* og 99 % (93/94) af patienterne med cirrose ved *baseline* havde enten ingen ændring eller en bedring af fibrosen (Ishaks fibrosescore). Ud af 94 patienter med cirrose ved *baseline* (Ishaks fibrosescore: 5 - 6) oplevede 26 % (24) ingen ændring i Ishaks fibrosescore, og 72 % (68) oplevede regression af cirrose ved uge 240 med en reduktion i Ishaks fibrosescore på mindst 2 point.



**Tabel 6: Histologisk respons (%) hos kompenserede HBeAg-negative og HBeAg-positive forsøgspersoner ved uge 240 sammenlignet med *baseline***

	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	245 mg tenofovir-disoproxil n = 250 <sup>c</sup>	10 mg adefovirdipivoxil skiftet over til 245 mg tenofovir-disoproxil n = 125 <sup>d</sup>	245 mg tenofovir-disoproxil n = 176 <sup>c</sup>	10 mg adefovirdipivoxil skiftet over til 245 mg tenofovir-disoproxil n = 90 <sup>d</sup>
Histologisk respons <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Populationen, som blev analyseret histologisk, inkluderede kun patienter med tilgængelige data fra leverbiopsi (manglende = ekskluderet) ved uge 240. Respons efter tillæg af emtricitabin er ekskluderet (i alt 17 forsøgspersoner i begge studier).

<sup>b</sup> Forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore.

<sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind tenofovir-disoproxil, efterfulgt af op til 192 uger *open-label*.

<sup>d</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af op til 192 uger *open-label* tenofovir-disoproxil.

#### *Erfaring hos patienter med samtidig hiv-infektion og tidligere erfaring med lamivudin*

I et randomiseret 48-ugers dobbeltblindt, kontrolleret studie af 245 mg tenofovir-disoproxil hos voksne patienter med samtidig infektion med hiv 1 og kronisk hepatitis B, der tidligere blev behandlet med lamivudin (studie ACTG 5127), var de gennemsnitlige serum-HBV-dna-niveauer ved *baseline* på 9,45 log<sub>10</sub> kopier/ml (n = 27) hos de patienter, der var randomiseret til tenofovir-armen. Behandling med 245 mg tenofovir-disoproxil var forbundet med en gennemsnitlig ændring i serum-HBV-dna fra *baseline* på -5,74 log<sub>10</sub> kopier/ml (n = 18) hos de patienter, hvor der fandtes 48-ugers data. Ydermere havde 61 % af patienterne normale ALAT-værdier ved uge 48.

#### *Erfaring hos patienter med vedvarende viral replikation (studie GS-US-174-0106)*

Virkingen og sikkerheden af 245 mg tenofovir-disoproxil eller 245 mg tenofovir-disoproxil sammen med 200 mg emtricitabin er blevet evalueret i et randomiseret dobbelt-blindt studie (studie GS-US-174-0106) med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ voksne patienter, som havde vedvarende viræmi (HBV-dna ≥ 1.000 kopier/ml), mens de fik 10 mg adefovirdipivoxil i mere end 24 uger. Ved *baseline* var 57 % af de patienter, der var randomiseret til behandlingsgruppen med tenofovir-disoproxil, *versus* 60 % af de patienter, der var randomiseret til behandlingsgruppen med emtricitabin plus tenofovir-disoproxil, tidligere blevet behandlet med lamivudin. Ved uge 24 var det overordnede resultat, at 66 % (35/53) af patienterne behandlet med tenofovir-disoproxil havde HBV-dna < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml) *versus* 69 % (36/52) af patienterne behandlet med emtricitabin plus tenofovir-disoproxil (p = 0,672). Ydermere havde 55 % (29/53) af patienterne behandlet med tenofovir-disoproxil HBV-dna, som ikke kunne måles (< 169 kopier/ml [ $< 29$  IE/ml]; kvantificeringsgrænsen for Roche Cobas TaqMan HBV-analysen) *versus* 60 % (31/52) af patienterne behandlet med emtricitabin plus tenofovir-disoproxil (p = 0,504). Sammenligninger mellem behandlingsgrupperne ud over uge 24 er svære at fortolke, da investigatorenne havde muligheden for at intensivere behandlingen til *open-label*-behandling med emtricitabin plus tenofovir-disoproxil. Langtidsstudier til evaluering af fordele/risici af samtidig behandling med emtricitabin plus tenofovir-disoproxil hos HBV-monoinficerede patienter er stadig i gang.

#### *Erfaring hos patienter med dekompenaseret leversygdom ved uge 48 (studie GS-US-174-0108)*

Studie GS-US-174-0108 er et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret studie, som evaluerer sikkerhed og virkning af tenofovir-disoproxil (n = 45), emtricitabin plus tenofovir-disoproxil (n = 45) og entecavir (n = 22) hos patienter med dekompenaseret leversygdom. I behandlingsarmen med tenofovir-disoproxil havde patienterne en gennemsnitlig CPT-score på 7,2, en gennemsnitlig HBV-dna på 5,8 log<sub>10</sub> kopier/ml og en gennemsnitlig serum-ALAT på 61 E/l ved *baseline*. 42 % (19/45) af patienterne havde mindst 6 måneders tidligere erfaring med lamivudin, 20 % (9/45) af patienterne havde tidligere erfaring med adefovirdipivoxil, og 9 ud af 45 patienter (20 %) havde lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*. De sammensatte primære sikkerhedsendepunkter var seponering på grund af en bivirkning og en bekræftet forhøjelse af serumkreatinin ≥ 0,5 mg/dl eller bekræftet serumfosfat på < 2 mg/dl.

Hos patienter med CPT-score  $\leq 9$  opnåede 74 % (29/39) i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 94 % (33/35) i behandlingsgruppen med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil HBV-dna < 400 kopier/ml efter 48 ugers behandling.

Samlet er de afledte data fra denne studie for begrænsede til at drage definitive konklusioner om sammenligningen mellem emtricitabin plus tenofoviridisoproxil og tenofoviridisoproxil (se tabel 7 nedenunder).

**Tabel 7: Sikkerheds- og virkningsparametre hos dekompenerede patienter ved uge 48**

Parameter	Studie 174-0108		
	245 mg tenofoviridisoproxil (n = 45)	200 mg emtricitabin/ 245 mg tenofoviridisoproxil (n = 45)	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) n = 22
<b>Tolerabilitetssvigt (permanent seponering af studiemedicin på grund af en bivirkning, der opstod under behandlingen)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
<b>Bekræftet forhøjelse af serumkreatinin <math>\geq 0,5</math> mg/dl fra baseline eller bekræftet serumphosphat på &lt; 2 mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
<b>HBV-dna n (%) &lt; 400 kopier/ml</b> n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
<b>ALAT n (%)</b> Normal ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
<b><math>\geq 2</math> point reduktion i CPT fra baseline</b> n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
<b>Gennemsnitlig ændring fra baseline i CPT-score</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Gennemsnitlig ændring fra baseline i MELD-score</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> p-værdi ved sammenligning af de kombinerede tenofovirindeholdende arme *versus* entecavirarmen = 0,622,

<sup>b</sup> p-værdi ved sammenligning af de kombinerede tenofovirindeholdende arme *versus* entecavirarmen = 1,000.

#### *Erfaring ud over 48 uger i studie GS-US-174-0108*

På basis af en analyse af personer, der ikke fuldførte/skiftede = svigt, opnåede 50 % (21/42) af forsøgspersonerne, som fik tenofoviridisoproxil, 76 % (28/37) af forsøgspersonerne, som fik emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, og 52 % (11/21) af forsøgspersonerne, som fik entecavir, HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 168.

#### *Erfaring efter 240 uger hos patienter med lamivudin-resistent HBV (studie GS-US-174-0121)*

Virkingen og sikkerheden af 245 mg tenofoviridisoproxil blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindt studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter (n = 280) med kompenseret leversygdom, viræmi (HBV-dna  $\geq 1.000$  IE/ml) og genotype-evidens for lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rtL180M). Kun 5 patienter havde mutationer med relation til adefovirresistens ved *baseline*. 141 voksne forsøgspersoner blev randomiseret til en behandlingsarm med tenofoviridisoproxil, og 139 voksne forsøgspersoner blev randomiseret til en behandlingsarm med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil. Demografien ved *baseline* var sammenlignelig for de to behandlingsarme: ved *baseline* var 52,5 % af forsøgspersonerne HBeAg-negative, 47,5 % var HBeAg-positive, det gennemsnitlige HBV-dna-niveau var 6,5 log<sub>10</sub> kopier/ml, og det gennemsnitlige ALAT-niveau var 79 E/l.

Efter 240 ugers behandling havde 117 ud af 141 forsøgspersoner (83 %), der var randomiseret til tenofoviridisoproxil, HBV-dna < 400 kopier/ml, og 51 ud af 79 forsøgspersoner (65 %) havde

normalisering af ALAT. Efter 240 ugers behandling med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil havde 115 ud af 139 forsøgspersoner (83 %) HBV-dna < 400 kopier/ml, og 59 ud af 83 forsøgspersoner (71 %) havde normalisering af ALAT. Blandt de HBeAg-positive forsøgspersoner, der var randomiseret til tenofoviridisoproxil, oplevede 16 ud af 65 forsøgspersoner (25 %) tab af HBeAg, og 8 ud af 65 forsøgspersoner (12 %) oplevede anti-HBe-serokonversion til og med uge 240. For de HBeAg-positive forsøgspersoner, der var randomiseret til emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, oplevede 13 ud af 68 forsøgspersoner (19 %) tab af HBeAg, og 7 ud af 68 forsøgspersoner (10 %) oplevede anti-HBe-serokonversion til og med uge 240. To forsøgspersoner, der var randomiseret til tenofoviridisoproxil, oplevede HBsAg-tab ved uge 240, men ikke serokonversion til anti-HBs. 5 forsøgspersoner, der var randomiseret til emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, oplevede tab af HbsAg, hvoraf 2 ud af disse 5 forsøgspersoner oplevede serokonversion til anti-HBs.

#### *Klinisk resistens*

426 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 250) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 176) patienter, der initialt blev randomiseret til behandling med dobbelt-blind tenofoviridisoproxil og derefter skiftede til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil, blev undersøgt for genotype-ændringer i HBV-polymerase i forhold til *baseline*. Genotype-evalueringer, udført på alle patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) og 384 (n = 2) af tenofoviridisoproxil-monoterapi viste, at der ikke udvikledes mutationer associeret med tenofoviridisoproxil-resistens.

215 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 125) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 90) patienter, der initialt blev randomiseret til behandling med dobbelt-blind adefovirdipivoxil og derefter skiftede til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil, blev undersøgt for genotype-ændringer i HBV-polymerase i forhold til *baseline*. Genotype-evalueringer, udført på alle patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) og 384 (n = 2) af tenofoviridisoproxil-monoterapi viste, at der ikke udvikledes mutationer associeret med tenofoviridisoproxil-resistens.

I studie GS-US-174-0108 fik 45 patienter (herunder 9 patienter med lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*) tenofoviridisoproxil i op til 168 uger. Genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling var tilgængelige for 6/8 patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofoviridisoproxil i disse isolater. Genotypeanalyse blev udført hos 5 forsøgspersoner i tenofoviridisoproxil-armen efter uge 48. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med tenofoviridisoproxil-resistens hos nogen forsøgspersoner.

I studie GS-US-174-0121 fik 141 patienter med lamivudinresistens-substitutioner ved *baseline* tenofoviridisoproxil i op til 240 uger. Kumulativt var der 4 patienter, som oplevede en viræmisk episode (HBV-dna > 400 kopier/ml) på det sidste tidspunkt på tenofoviridisoproxil. Blandt dem var sekvensdata tilgængelige fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling for 2 ud af 4 patienter. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofoviridisoproxil i disse isolater.

I et pædiatrisk studie (GS-US-174-0115) fik 52 patienter (herunder 6 patienter med lamivudinresistente mutationer ved *baseline*) indledningsvist blindet tenofoviridisoproxil i op til 72 uger, og derefter skiftede 51/52 patienter over til *open-label* tenofoviridisoproxil (TDF-TDF-gruppen). Genotypeevaluering blev udført for alle patienter i denne gruppe med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 6), uge 72 (n = 5), uge 96 (n = 4), uge 144 (n = 2) samt uge 192 (n = 3). 54 patienter (herunder 2 patienter med lamivudinresistente mutationer ved *baseline*) fik indledningsvist blindet placebobehandling i 72 uger, og 52/54 patienter fik derefter tenofoviridisoproxil (PLB-TDF-gruppen). Genotypeevaluering blev udført for alle patienter i denne gruppe med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 96 (n = 17), uge 144 (n = 7) og uge 192 (n = 8). Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofoviridisoproxil i disse isolater.

I et pædiatrisk studie (GS-US-174-0144) var genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling fra patienter, der fik blindet tenofoviridisoproxil, tilgængelige for 9 ud af 10 patienter ved uge 48, som havde plasma-HBV-dna > 400 kopier/ml. Genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling fra patienter, der skiftede til *open-label* tenofoviridisoproxil, fra blindet tenofoviridisoproxil (TDF-TDF-gruppen) eller fra placebo (PLB-TDF-gruppen) efter mindst 48 ugers blindet behandling, var tilgængelig for 12 ud af 16 patienter ved uge 96, for 4 ud af 6 patienter ved uge 144 og for 4 ud af 4 patienter ved uge 192, som havde plasma-HBV-dna > 400 kopier/ml. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofoviridisoproxil i disse isolater ved ugerne 48, 96, 144 eller 192.

#### Pædiatrisk population

*Hiv 1:* I studie GS-US-104-0321 blev 87 hiv 1-inficerede behandlingserfarne patienter i alderen 12 til < 18 år behandlet med tenofoviridisoproxil (n = 45) eller placebo (n = 42) i kombination med et optimeret baggrundsregime (OBR) i 48 uger. På grund af begrænsninger i studiet blev der ikke vist en gavnlig effekt ved tenofoviridisoproxil sammenlignet med placebo baseret på plasma-hiv 1-rna-niveauer ved uge 24. Der forventes imidlertid en gavnlig effekt for den unge population baseret på ekstrapolation af data fra voksne og sammenlignende farmakokinetiske data (se pkt. 5.2).

Hos patienter, som fik behandling med tenofoviridisoproxil eller placebo, var det gennemsnitlige BMD Z-resultat for columna lumbalis ved *baseline* henholdsvis -1,004 og -0,809, og det gennemsnitlige BMD Z-resultat for hele kroppen ved *baseline* var henholdsvis -0,866 og -0,584. De gennemsnitlige ændringer ved uge 48 (afslutning på den dobbeltblinde fase) var -0,215 og -0,165 i BMD Z-resultat for columna lumbalis og -0,254 og -0,179 i BMD Z-resultat for hele kroppen for henholdsvis tenofoviridisoproxil- og placebo-grupperne. Den gennemsnitlige hastighed for stigning i BMD var mindre i tenofoviridisoproxil-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. Ved uge 48 havde 6 unge i tenofoviridisoproxilgruppen og én ung i placebo-gruppen signifikant tab i BMD i columna lumbalis (defineret som > 4 % tab). Blandt de 28 patienter, der blev behandlet i 96 uger med tenofoviridisoproxil, ændredes BMD Z-resultat med -0,341 for columna lumbalis og med -0,458 for hele kroppen.

I studie GS-US-104-0352 blev 97 behandlingserfarne patienter i alderen 2 til < 12 år med stabil, virologisk suppression på stavudin- eller zidovudin-holdige behandlinger randomiseret til enten at erstatte stavudin eller zidovudin med tenofoviridisoproxil (n = 48) eller at fortsætte med den oprindelige behandling (n = 49) i 48 uger. Ved uge 48 havde 83 % af patienterne i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 92 % af patienterne i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin hiv-1 RNA-koncentrationer på < 400 kopier/ml. Forskellen i andelen af patienter, der bibeholdt < 400 kopier/ml ved uge 48, var hovedsageligt påvirket af det højere antal seponeringer i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil. Når manglende data blev ekskluderet, havde 91 % af patienterne i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 94 % af patienterne i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin hiv-1 RNA-koncentrationer på < 400 kopier/ml ved uge 48.

Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos patienter, der fik behandling med tenofoviridisoproxil, eller stavudin eller zidovudin, var det gennemsnitlige BMD Z-resultat -1,034 og -0,498 for columna lumbalis og det gennemsnitlige BMD Z-resultat var henholdsvis -0,471 og -0,386 ved *baseline* for hele kroppen. Gennemsnitlige ændringer ved uge 48 (afslutning af den randomiserede fase) var 0,032 og 0,087 i BMD Z-resultatet for columna lumbalis og -0,184 og -0,027 i BMD Z-resultatet for hele kroppen for henholdsvis gruppen med tenofoviridisoproxil og gruppen med stavudin eller zidovudin. Den gennemsnitlige hastighed for knogleøgning i columna lumbalis ved uge 48 var sammenlignelig mellem behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. Knogleøgning for hele kroppen var mindre i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil sammenlignet med behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. En patient behandlet med tenofoviridisoproxil og ingen patienter behandlet med stavudin eller zidovudin havde signifikant (> 4 %) BMD-tab i columna lumbalis ved uge 48. BMD Z-resultater faldt med -0,012 for columna lumbalis og med -0,338 for hele kroppen hos de 64 patienter, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil i 96 uger. BMD Z-resultat blev ikke justeret for højde og vægt.

I studie GS-US-104-0352 seponerede 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofoviridisoproxil, studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofoviridisoproxil (median eksponering for tenofoviridisoproxil 331 uger).

**Kronisk hepatitis B:** I studie GS-US-174-0115 blev 106 HBeAg-negative og HBeAg-positive patienter i alderen 12 til < 18 år med kronisk HBV-infektion [HBV-dna  $\geq 10^5$  kopier/ml, forhøjet serum-ALAT ( $\geq 2 \times$  ULN) eller en anamnese med forhøjede serum-ALAT-niveauer i løbet af de seneste 24 måneder] behandlet med tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger. Patienterne skulle være behandlingsnaive med hensyn til tenofoviridisoproxil, men kunne have fået interferon-baserede regimer (> 6 måneder før screening) eller anden oral anti-HBV nukleosid/nukleotid-behandling (> 16 uger før screening), der ikke indeholdt tenofoviridisoproxil. Ved uge 72 havde i alt 88 % (46/52) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 0 % (0/54) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml. 74 % (26/35) af patienterne i gruppen med tenofoviridisoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 72, sammenlignet med 31 % (13/42) i placebogruppen. Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var sammenligneligt hos nukleos(t)id-naive (n = 20) og nukleos(t)id-erfarne (n = 32) patienter, herunder lamivudin-resistente patienter (n = 6). 95 % af de nukleos(t)id-naive patienter, 84 % af de nukleos(t)id-erfarne patienter og 83 % af de lamivudin-resistente patienter opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 72. 31 ud af de 32 nukleos(t)id-erfarne patienter havde tidligere erfaring med lamivudin. Ved uge 72 havde 96 % (27/28) af de immunaktive patienter (HBV-dna  $\geq 10^5$  kopier/ml, serum-ALAT > 1,5 x ULN) i gruppen, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil, og 0 % (0/32) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml. 75 % (21/28) af de immunaktive patienter i tenofoviridisoproxil-gruppen havde normal ALAT ved uge 72, sammenlignet med 34 % (11/32) i placebogruppen.

Efter 72 uger med blindet randomiseret behandling kunne hver patient skifte til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil op til uge 192. Efter uge 72 blev virologisk suppression opretholdt hos de patienter, som fik dobbeltblindet tenofoviridisoproxil efterfulgt af *open-label* tenofoviridisoproxil (TDF-TDF-gruppen): 86,5 % (45/52) af patienterne i TDF-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Blandt de patienter, som fik placebo i den dobbeltblinde periode, steg andelen af patienter med HBV-dna < 400 kopier/ml skarpt efter påbegyndelse af behandling med *open-label* tenofoviridisoproxil (PLB-TDF-gruppen): 74,1 % (40/54) af patienterne i PLB-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Andelen af patienter med ALAT-normalisering ved uge 192 i TDF-TDF-gruppen var 75,8 % (25/33) blandt de patienter, som var HBeAg-positive ved *baseline*, og 100,0 % (2 af 2 patienter) blandt dem, der var HBeAg-negative ved *baseline*. Sammenlignelige procentdele af patienterne i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne (henholdsvis 37,5 % og 41,7 %) oplevede serokonversion til anti-HBe til og med uge 192.

Data vedrørende knoglemineraltæthed (BMD) fra studiet GS-US-174-0115 er opsummeret i tabel 8:

**Tabel 8: Vurdering af knoglemineraltæthed ved *baseline*, uge 72 og uge 192**

	<i>Baseline</i>		Uge 72		Uge 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat <sup>a</sup> for columna lumbalis	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat <sup>a</sup> for columna lumbalis fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)

	<i>Baseline</i>		Uge 72		Uge 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat <sup>a</sup> for hele kroppen	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Gennemsnitlig (SD) ændring af BMD Z-resultat <sup>a</sup> for hele kroppen fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Mindst 6 % fald i BMD for columna lumbalis <sup>b</sup>	n/a	n/a	1,9 % (1 patient)	0 %	3,8 % (2 patienter)	3,7 % (2 patienter)
Mindst 6 % fald i BMD for hele kroppen <sup>b</sup>	n/a	n/a	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 patient)
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for columna lumbalis	n/a	n/a	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for hele kroppen	n/a	n/a	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

n/a = *not applicable* - ikke relevant

<sup>a</sup> BMD Z-resultat ikke justeret for højde og vægt

<sup>b</sup> Primært sikkerhedsendepunkt indtil uge 72

I studie GS-US-174-0144 blev 89 HBeAg-negative og -positive patienter i alderen 2 til < 12 år med kronisk hepatitis B behandlet med 6,5 mg/kg tenofoviridisoproxil op til en maksimal dosis på 245 mg (n = 60) eller placebo (n = 29) en gang dagligt i 48 uger. Forsøgspersonerne skulle være tenofoviridisoproxil-naive, have HBV-dna >10<sup>5</sup> kopier/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> IE/ml) og ALAT >1,5 × den øvre grænse af normalværdien (ULN) ved screening. Ved uge 48 havde 77 % (46 ud af 60) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 7 % (2 ud af 29) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml). 66 % (38 ud af 58) af patienterne i gruppen med tenofoviridisoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 48, sammenlignet med 15 % (4 ud af 27) i placebogruppen. 25 % (14 ud af 56) af patienterne i tenofoviridisoproxil-gruppen og 24 % (7 ud af 29) af patienterne i placebogruppen opnåede HBeAg-serokonversion ved uge 48.

Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var sammenligneligt hos behandlingsnaive og behandlingserfarne forsøgspersoner, hvor 76 % (38/50) behandlingsnaive og 80 % (8/10) behandlingserfarne forsøgspersoner opnåede HBV-dna <400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48. Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var også sammenligneligt hos forsøgspersoner, som var HBeAg-negative sammenlignet med dem, som var HBeAg-positive ved *baseline*, hvor 77 % (43/56) HBeAg-positive og 75,0 % (3/4) HBeAg-negative forsøgspersoner opnåede HBV-dna <400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48. Fordelingen af HBV-genotyper ved *baseline* var sammenlignelig tenofoviridisoproxil- og placebogruppen imellem. Størstedelen af forsøgspersonerne var enten genotype C (43,8 %) eller D (41,6 %) med en lavere og sammenlignelig hyppighed af genotype A og B (begge 6,7 %). Der var kun 1 forsøgsperson, der var randomiseret til tenofoviridisoproxil-gruppen, der var genotype E ved *baseline*. Generelt var behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil sammenligneligt for genotype A, B, C og E [75-100 % af forsøgspersonerne opnåede HBV-dna <400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48] med en lavere responsrate hos forsøgspersoner med genotype D-infektion (55 %).

Efter mindst 48 ugers blindet, randomiseret behandling kunne hver forsøgsperson skifte til *open-label* tenofoviridisoproxil-behandling op til uge 192. Efter uge 48 blev virologisk suppression opretholdt for dem, der fik dobbeltblindet tenofoviridisoproxil efterfulgt af *open-label* tenofoviridisoproxil

(TDF-TDF-gruppen): 83,3 % (50/60) af forsøgspersonerne i TDF-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 192. Blandt forsøgspersonerne, som fik placebo under den dobbeltblindede periode, steg andelen af forsøgspersoner med HBV-dna < 400 kopier/ml stejlt efter behandling med *open-label* TDF (PLB-TDF-gruppen): 62,1 % (18/29) af forsøgspersonerne i PLB-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Andelen af forsøgspersoner med normaliseret ALAT ved uge 192 i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne var henholdsvis 79,3 % og 59,3 % (baseret på centrallaboratoriekriterier). Lignende procentdele af forsøgspersoner i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne (henholdsvis 33,9 % og 34,5 %) havde HBeAg-serokonversion til og med uge 192. Ingen forsøgspersoner i nogen af behandlingsgrupperne havde HBsAg-serokonversion ved uge 192. Behandlingsresponsrater med tenofoviridisoproxil ved uge 192 blev opretholdt for alle genotyper A, B og C (80-100 %) i TDF-TDF-gruppen. Ved uge 192 blev der stadig set en lavere responsrate hos forsøgspersoner med genotype D-infektion (77 %), men med en forbedring sammenlignet med resultaterne ved uge 48 (55 %).

Data vedrørende knoglemineraltæthed (BMD) fra studiet GS-US-174-0144 er opsummeret i tabel 9:

**Tabel 9: Vurdering af knoglemineraltæthed ved *baseline*, uge 48 og uge 192**

	<i>Baseline</i>		Uge 48		Uge 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat for columna lumbalis	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat for columna lumbalis fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat for hele kroppen	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat for hele kroppen fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulativ incidens $\geq 4$ % fald i BMD for columna lumbalis <sup>a</sup>	n/a	n/a	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativ incidens $\geq 4$ % fald i BMD for hele kroppen <sup>a</sup>	n/a	n/a	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for columna lumbalis	n/a	n/a	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for hele kroppen	n/a	n/a	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

n/a = not applicable - ikke relevant

<sup>a</sup> Ingen yderligere forsøgspersoner havde  $\geq 4$  % fald i BMD efter uge 48

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Viread i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med hiv og kronisk hepatitis B (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tenofovirdisoproxil er et vandopløseligt ester-prodrug, som *in vivo* hurtigt omdannes til tenofovir og formaldehyd.

Tenofovir omdannes intracellulært til tenofovirmonophosphat og til det aktive stof tenofovirdiphosphat.

### Absorption

Efter oral administration af tenofovirdisoproxil til hiv-inficerede patienter absorberes tenofovirdisoproxil hurtigt og omdannes til tenofovir. Administration af flere doser af tenofovirdisoproxil sammen med et måltid til hiv-inficerede patienter resulterede i gennemsnitlige værdier (% variationskoefficient) af tenofovir  $C_{max}$ , AUC og  $C_{min}$  på henholdsvis 326 (36,6 %) ng/ml, 3.324 (41,2 %) ng·t/ml og 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maksimale tenofovirkoncentrationer ses i serum inden for 1 time efter dosering i den fastende tilstand og inden for 2 timer efter administration sammen med mad. Den orale biotilgængelighed af tenofovir fra tenofovirdisoproxil var ca. 25 % hos fastende patienter. Administration af tenofovirdisoproxil sammen med et fedtholdigt måltid forstærkede den orale biotilgængelighed med en forøgelse i tenofovir AUC med ca. 40 % og  $C_{max}$  med ca. 14 %. Efter den første dosis tenofovirdisoproxil varierede medianværdien  $C_{max}$  i serum fra 213 til 375 ng/ml hos patienter, der havde indtaget et måltid. Administration af tenofovirdisoproxil sammen med et let måltid havde derimod ingen signifikant indvirkning på tenofovirs farmakokinetik.

### Fordeling

Efter intravenøs administration blev *steady-state* distributionsvolumenet af tenofovir vurderet til at være ca. 800 ml/kg. Efter oral administration af tenofovirdisoproxil fordeles tenofovir til de fleste væv, hvor de højeste koncentrationer forekommer i nyrer, lever og tarmindehold (prækliniske studier). *In vitro*-proteinbinding af tenofovir til plasma- eller serumprotein var under henholdsvis 0,7 og 7,2 % gennem tenofovirs koncentrationsområde 0,01 til 25 µg/ml.

### Biotransformation

*In vitro*-studier har afdjort, at hverken tenofovirdisoproxil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene. Hertil kommer, at ved koncentrationer væsentligt højere (ca. 300 gange) end dem, der sås *in vivo*, hæmmede tenofovir ikke *in vitro*-lægemiddelmetabolisering medieret af en hvilken som helst af de vigtige, humane CYP450-isoformer, der er involveret i lægemiddelbiotransformation (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofovirdisoproxil i en koncentration på 100 µmol/l havde ingen effekt på nogen af CYP450-isoformerne undtagen CYP1A1/2, hvor der sås en lille (6 %), men statistisk signifikant reduktion i metaboliseringen af CYP1A1/2-substrat. På baggrund af disse data er det usandsynligt, at der skulle forekomme klinisk betydelige interaktioner, der involverer tenofovirdisoproxil og lægemidler, der metaboliseres af CYP450.

### Elimination

Tenofovir udskilles primært af nyrerne ved både filtrering og et aktivt tubulært transportsystem, hvor ca. 70-80 % af dosen udskilles uomdannet i urinen efter intravenøs administration. Total clearance er beregnet til at være ca. 230 ml/t/kg (ca. 300 ml/min). Renal clearance er beregnet til at være ca. 160 ml/t/kg (ca. 210 ml/min), hvilket er over den glomerulære filtreringshastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekretion udgør en vigtig del af eliminationen af tenofovir. Efter oral administration er den terminale halveringstid af tenofovir ca. 12 til 18 timer.

Studier har vist, at tenofovir secerneret aktivt tubulært af human organisk aniontransporter (hOAT) 1 og 3 ind i de proksimale tubulusceller (influx) og ud i urinen (efflux) af det multidrug-resistente protein 4 (MRP 4).



### Linearitet/non-linearitet

Tenofovirs farmakokinetik var uafhængig af tenofovirdisoproxil dosis gennem dosisområdet 75-600 mg og påvirkedes ikke af gentagen dosering på noget som helst dosisniveau.

### Alder

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier hos ældre (over 65 år).

### Køn

Begrænset materiale om tenofovirs farmakokinetik hos kvinder angiver ingen større kønseffekt.

### Etnisk oprindelse

Farmakokinetik er ikke blevet specifikt undersøgt hos forskellige etniske grupper.

### Pædiatrisk population

*Hiv 1:* Tenofovir *steady-state* farmakokinetik blev evalueret hos 8 hiv 1-inficerede unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kropsvægt  $\geq 35$  kg. Gennemsnitlig ( $\pm$  SD)  $C_{max}$  og  $AUC_{tau}$  er henholdsvis  $0,38 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$  og  $3,39 \pm 1,22$   $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ . Den tenofovir-eksponering, der blev opnået hos unge patienter, som fik daglige orale doser på 245 mg tenofovirdisoproxil, svarede til de eksponeringer, der blev opnået hos voksne, som fik 245 mg tenofovirdisoproxil en gang daglig.

*Kronisk hepatitis B: Steady-state* tenofovir-eksponering hos HBV-inficerede unge patienter (i alderen 12 til < 18 år), som fik daglige orale doser på 245 mg tenofovirdisoproxil, svarede til de eksponeringer, der blev opnået hos voksne, som fik 245 mg tenofovirdisoproxil en gang dagligt.

Tenofovir-eksponeringen hos HBV-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i behandling med en oral, daglig dosis tenofovirdisoproxil på 6,5 mg/kg af kropsvægten (tablet eller granulat) op til en maksimal dosis på 245 mg var sammenlignelig med de eksponeringer, der blev opnået hos hiv 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i behandling med tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg en gang dagligt op til en maksimal dosis tenofovirdisoproxil på 245 mg.

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier med tenofovirdisoproxil 245 mg tabletter hos børn under 12 år eller børn med nedsat nyrefunktion.

### Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetiske parametre af tenofovir blev bestemt efter administration af en enkelt dosis af 245 mg tenofovirdisoproxil til 40 voksne patienter uden hiv- eller HBV-infektion med forskellige grader af nedsat nyrefunktion defineret i henhold til kreatininclearance (CrCl) ved *baseline* (normal nyrefunktion med CrCl > 80 ml/min; let nedsat nyrefunktion med CrCl = 50-79 ml/min; moderat nedsat nyrefunktion med CrCl = 30-49 ml/min og svært nedsat nyrefunktion med CrCl = 10-29 ml/min). Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion steg den gennemsnitlige (% variationskoefficient) eksponering af tenofovir fra 2.185 (12 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med CrCl > 80 ml/min til henholdsvis 3.064 (30 %) ng·t/ml, 6.009 (42 %) ng·t/ml og 15.985 (45 %) ng·t/ml hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion. Dosisanbefalingerne til patienter med nedsat nyrefunktion, med øget doseringsinterval, forventes at resultere i højere peak-plasmakoncentrationer og lavere  $C_{min}$  niveauer hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. De kliniske konsekvenser heraf er ukendte.

Hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (*End Stage Renal Disease, ESRD*) (CrCl < 10 ml/min), som havde behov for hæmodialyse, steg tenofovirkoncentrationerne mellem dialyser betydeligt over 48 timer, hvilket gav en gennemsnitlig  $C_{max}$  på 1.032 ng/ml og en gennemsnitlig  $AUC_{0-48t}$  på 42.857 ng·t/ml.

Det anbefales, at doseringsintervallet for 245 mg tenofovirdisoproxil modificeres hos voksne patienter med kreatininclearance < 50 ml/min eller hos patienter, som allerede har ESRD og har behov for dialyse (se pkt. 4.2).

Tenofovirs farmakokinetik hos ikke-hæmodialyse-patienter med kreatininclearance < 10 ml/min og hos patienter med ESRD kontrolleret af peritonealdialyse eller andre former for dialyse er ikke blevet undersøgt.

Tenofovirs farmakokinetik hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt. Der foreligger ingen data for dosisbefalinger (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Nedsat leverfunktion

En enkelt dosis af 245 mg tenofovirdisoproxil blev administreret til voksne patienter uden hiv- eller HBV-infektion med forskellige grader af nedsat leverfunktion defineret i henhold til Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikationen. Der skete ingen betydelig ændring i tenofovirs farmakokinetik hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis hos disse personer. De gennemsnitlige (% variationskoefficient) tenofovir  $C_{max}$ - og  $AUC_{0-\infty}$ -værdier var henholdsvis 223 (34,8 %) ng/ml og 2.050 (50,8 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med normal leverfunktion sammenlignet med 289 (46,0 %) ng/ml og 2.310 (43,5 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion og 305 (24,8 %) ng/ml og 2.740 (44,0 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion.

#### Intracellulær farmakokinetik

I ikke-proliferende mononukleære celler i humant perifert blod (PBMC'er) konstateredes det, at tenofovirdiphosphats halveringstid var ca. 50 timer, hvorimod halveringstiden i phytohemagglutinin-stimulerede PBMC'er var ca. 10 timer.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De non-kliniske studier af sikkerhedsfarmakologi viser ingen særlig risiko for mennesker. Resultater fra toksicitetsstudier efter gentagne doser hos rotter, hunde og aber ved eksponeringsniveauer højere end eller lig med kliniske eksponeringsniveauer og med mulig klinisk relevans omfatter nyre- og knogletoksicitet og et fald i serum-phosphat-koncentrationen. Knogletoksicitet blev diagnosticeret som osteomalaci (aber) og nedsat knoglemineraltæthed (BMD) (rotter og hunde). Knogletoksicitet hos unge voksne rotter og hunde forekom ved eksponeringer  $\geq 5$  gange eksponeringen hos pædiatriske eller voksne patienter; knogletoksicitet forekom hos unge inficerede aber ved meget høje eksponeringer efter subkutan dosering ( $\geq 40$  gange eksponeringen hos patienter). Fund ved studier med rotter og aber viste, at der var en stofrelateret reduktion i den intestinale absorption af phosphat med potentiel, sekundær reduktion af BMD.

Genotoksicitetsstudier viste positive resultater i *in vitro*-muselymfomanalysen, uklare resultater for en af de stammer, der blev anvendt i Ames-testen, og svagt positive resultater i UDS-testen i primære rottehepatocytter. Resultaterne var imidlertid negative i en *in vivo*-mikronukleusanalyse med museknoglemarv.

Orale karcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste kun en lav forekomst af duodenaltumorer ved en ekstremt høj dosis givet til mus. Disse tumorer har sandsynligvis ingen relevans for mennesker.

Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofovirdisoproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

#### Miljøriskovurdering

Det aktive stof tenofovirdisoproxil og dets primære omdannelsesprodukter er persistente i miljøet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### *Tabletter*

Croscarmellosenatrium  
Lactosemonohydrat  
Magnesiumstearat (E572)  
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Stivelse, prægelatineret

#### *Overtræk*

Glyceroltriacetat (E1518)  
Hydroxypropylmethylcellulose (E464)  
Indigocarmin-aluminiumpigment (E132)  
Lactosemonohydrat  
Titanoxid (E171)

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-tabletbeholder med børnesikret lukke af polypropylen indeholdende 30 filmovertrukne tabletter sammen med silicagel-tørremiddel.

Fås i pakninger, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter og pakninger, der indeholder 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/01/200/001  
EU/1/01/200/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. februar 2002

Dato for seneste fornyelse: 14. december 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om Viread findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viread 33 mg/g granulat

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver måleske giver ét gram granulat, som indeholder 33 mg tenofoviridisoproxil (som fumarat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Et gram granulat indeholder 622 mg mannitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat.

Hvidt, smagsmaskeret, overtrukket granulat.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### *Hiv 1-infektion*

Viread 33 mg/g granulat er indiceret i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv 1-inficerede, pædiatriske patienter med NRTI-resistens eller toksiciteter, der udelukker brugen af førstevalgsbehandling, i alderen fra 2 til < 6 år samt over 6 år, hvor en fast lægemiddelform ikke er hensigtsmæssig.

Viread 33 mg/g granulat er også indiceret i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv 1-inficerede voksne, hvor en fast lægemiddelform ikke er hensigtsmæssig.

Hos voksne er påvisningen af Vireads gavnlige effekt på hiv 1-infektion baseret på resultaterne fra ét studie med behandlingsnaive patienter, herunder patienter med en høj virusmængde (> 100.000 kopier/ml) og studier, hvor Viread blev føjet til stabil baggrundsterapi (hovedsagelig trestofsbehandling) hos antiretroviralt forhandlede patienter, som tidligt ikke havde haft virologisk effekt (< 10.000 kopier/ml; hos størstedelen af patienterne < 5.000 kopier/ml).

Valget af Viread som behandlingsform til tidligere antiretroviral-behandlede patienter med hiv 1-infektion skal baseres på individuel testning af patienternes virusresistens og/eller deres behandlingsanamnese.

#### *Hepatitis B-infektion*

Viread 33 mg/g granulat er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos voksne, hvor en fast lægemiddelform ikke er hensigtsmæssig, der har:

- kompenseret leversygdom med tegn på aktiv viral replikation, konstant forhøjede serum-alanin-aminotransferase (ALAT)-niveauer og histologisk tegn på aktiv betændelse og/eller fibrose (se pkt. 5.1).
- tegn på lamivudin-resistent hepatitis B-virus (se pkt. 4.8 og 5.1).
- dekomenseret leversygdom (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Viread 33 mg/g granulat er også indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos pædiatriske patienter i alderen 2 til < 18 år, hvor en fast lægemiddelform ikke er hensigtsmæssig, der har:

- kompenseret leversygdom og tegn på immunaktiv sygdom, dvs. aktiv viral replikation og vedvarende forhøjede ALAT-niveauer i serum eller histologisk tegn på moderat til svær inflammation og/eller fibrose. Med hensyn til beslutning om initiering af behandling af pædiatriske patienter se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1.

## 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion og/eller behandling af kronisk hepatitis B.

### Dosering

#### *Hiv-1 og kronisk hepatitis B*

*Voksne og unge i alderen 12 til < 18 år, der vejer  $\geq 35$  kg:*

Den anbefalede dosis af Viread til behandling af hiv eller til behandling af kronisk hepatitis B er 245 mg, hvilket svarer til 7,5 måleskeer med granulat en gang dagligt taget oralt sammen med mad.

Viread fås også som 245 mg filmovertrukne tabletter til behandling af hiv 1-infektion og kronisk hepatitis B hos voksne og unge i alderen 12 til < 18 år, der vejer  $\geq 35$  kg.

*Børn i alderen 2 til < 12 år:*

Den anbefalede dosis er 6,5 mg/kg kropsvægt tenofovirdisoproxil en gang dagligt taget sammen med mad. Se tabel 1.

Der er begrænsede kliniske data om 6,5 mg/kg dosis af granulat. Derfor er en nøje overvågning af virkning og sikkerhed nødvendig.

**Tabel 1: Dosering for børn i alderen 2 til < 12 på**

Kropsvægt (kg)	En gang dagligt Måleskeer med granulat	Samlet dosis (mg) tenofovirdisoproxil
10 til < 12	2	65
12 til < 14	2,5	82
14 til < 17	3	98
17 til < 19	3,5	114
19 til < 22	4	131
22 til < 24	4,5	147
24 til < 27	5	163
27 til < 29	5,5	180
29 til < 32	6	196
32 til < 34	6,5	212
34 til < 35	7	229
$\geq 35$	7,5	245

Viread fås også som 123 mg, 163 mg, 204 mg filmovertrukne tabletter til behandling af hiv 1-infektion og kronisk hepatitis B hos pædiatriske patienter i alderen 6 til < 12 år, der vejer  $\geq 17$  og < 35 kg, og for hvem en fast lægemiddelform er passende. Se Produktresuméet for disse lægemidler.

Beslutningen om behandling af pædiatriske patienter (unge og børn) skal ske på baggrund af omhyggelige overvejelser af den individuelle patients behov og i betragtning af aktuelle retningslinjer for behandling af pædiatriske patienter, herunder værdien af histologiske oplysninger ved *baseline*. Fordelene ved langvarig virologisk suppression med fortsat behandling skal opvejes mod risikoen ved

langvarig behandling, herunder udvikling af resistent hepatitis B-virus og usikkerhederne i forbindelse med virkningen på knogle- og nyretoksicitet ved langvarig behandling (se pkt. 4.4).

Serum-ALAT skal være vedvarende forhøjet i mindst 6 måneder forud for behandling af pædiatriske patienter med kompenseret leversygdom, der skyldes HBeAg-positiv kronisk hepatitis B og i mindst 12 måneder hos patienter med HBeAg-negativ sygdom.

#### Behandlingens varighed for voksne og pædiatriske patienter med kronisk hepatitis B.

Behandlingens optimale varighed er ukendt. Seponering af behandlingen kan overvejes i henhold til følgende:

- Hos HBeAg-positiv patienter uden levercirrose bør behandlingen administreres i mindst 12 måneder efter, der er bekræftet HBe-serokonversion (tab af HBeAg og tab af HBV-dna med anti-HBe-påvisning i to på hinanden følgende serumprøver med mindst 3-6 måneders mellemrum), eller indtil der forekommer HBs-serokonversion eller manglende virkning (se pkt. 4.4). Serum-ALAT- og HBV-dna-niveauer bør følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen for at kunne påvise et eventuelt sent virologisk tilbagefald.
- Hos HBeAg-negative patienter uden levercirrose bør behandlingen administreres mindst indtil HBs-serokonversion, eller indtil der er tegn på manglende virkning. Seponering af behandlingen kan også overvejes, når der er opnået stabil virologisk suppression (dvs. i mindst 3 år), så længe serum-ALAT- og HBV-dna-niveauerne følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen for at kunne påvise et eventuelt sent virologisk tilbagefald. Ved langvarig behandling i mere end 2 år tilrådes regelmæssig revurdering for at bekræfte, at det fortsat er hensigtsmæssigt for patienten at fortsætte den valgte behandling.

Seponering af behandlingen frarådes hos voksne patienter med dekomenseret leversygdom eller levercirrose.

#### *Manglende dosis*

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Viread i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Viread sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Viread i mere end 12 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Viread, skal der tages en ny dosis. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Viread, skal patienten ikke tage en ny dosis.

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Der foreligger ingen data, hvorpå der kan laves en dosisbefaling til patienter over 65 år (se pkt. 4.4).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Tenofovir udskilles via nyrerne og eksponeringen for tenofovir øges hos patienter med nyredysfunktion.

##### Voksne

Der er begrænsede data om sikkerhed og virkning af tenofovirdisoproxil hos voksne patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min), og langtidssikkerhedsdata er ikke blevet evalueret for let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min).

Tenofovirdisoproxil bør derfor kun bruges til voksne patienter med nedsat nyrefunktion, hvis de potentielle fordele ved behandlingen anses for at veje tungere end de potentielle risici. Det anbefales at justere dosis under anvendelse af tenofovirdisoproxil 33 mg/g granulat hos patienter med en kreatininclearance på < 50 ml/min.

#### *Let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min)*

Begrænsede data fra kliniske studier understøtter én daglig dosis med 245 mg tenofoviridisoproxil, hvilket svarer til 7,5 måleskeer med granulat, hos patienter med let nedsat nyrefunktion.

Det anbefales at justere den daglige dosis tenofoviridisoproxil 33 mg/g granulat hos patienter med moderat (kreatininclearance 30-49 ml/min) eller svært (kreatininclearance < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion. Dette er baseret på modellering af farmakokinetiske data for enkeltdosis hos hiv-negative patienter eller patienter uden HBV-infektion men med forskellige grader af nedsat nyrefunktion, herunder nyresygdom i slutstadiet, hvor det er nødvendigt med dialyse. Disse farmakokinetiske modelleringsdata er ikke blevet bekræftet i kliniske studier. Derfor bør klinisk respons på behandling og nyrefunktion monitoreres tæt hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min)*

132 mg (4 måleskeer) tenofoviridisoproxil 33 mg/g granulat én gang dagligt anbefales.

#### *Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) og hæmodialyse-patienter*

Patienter med kreatininclearance 20-29 ml/min: 65 mg (2 måleskeer) tenofoviridisoproxil 33 mg/g granulat én gang dagligt anbefales.

Patienter med kreatininclearance 10-19 ml/min: 33 mg (1 måleske) tenofoviridisoproxil 33 mg/g granulat én gang dagligt anbefales.

Hæmodialyse-patienter: 16,5 mg (0,5 måleske) tenofoviridisoproxil 33 mg/g granulat kan administreres efter afslutning af hver 4-timers hæmodialyse-session.

Disse justeringer af doseringsintervallet er ikke blevet bekræftet i kliniske studier. Derfor bør klinisk respons på behandling og nyrefunktion monitoreres tæt hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Der kan ikke gives nogle dosisbefalinger til ikke-hæmodialyse-patienter med kreatininclearance < 10 ml/min.

#### Pædiatriske patienter

Anvendelsen af tenofoviridisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

#### *Nedsat leverfunktion*

Justering af dosis er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hvis Viread seponeres hos patienter med kronisk hepatitis B med eller uden samtidig hiv-infektion, skal disse patienter monitoreres tæt for tegn på eksacerbation af hepatitis (se pkt. 4.4).

#### *Pædiatrisk population*

Tenofoviridisoproxils sikkerhed og virkning hos hiv 1-inficerede børn eller børn med kronisk hepatitis B under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Viread granulat skal afmåles med den leverede måleske. En strøget måleske giver 1 g granulat, der indeholder 33 mg tenofoviridisoproxil. Viread granulat skal blandes i en beholder med blød mad, der ikke skal tygges, f.eks. yoghurt, æblemos eller babymad. Der kræves en spiseskefuld (15 ml) blød mad pr. strøget måleske granulat. Hele blandingen skal indtages øjeblikkeligt. Viread granulat må ikke blandes med væsker.

Viread skal tages oralt en gang dagligt sammen med mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.



#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Generelt

Alle HBV-inficerede patienter bør tilbydes hiv-antistof test før start af behandlingen med tenofoviridisoproxil (se *Samtidig infektion med hiv 1 og hepatitis B* nedenfor).

##### *Hepatitis B*

Patienterne skal underrettes om, at det ikke er påvist, at tenofoviridisoproxil forebygger risikoen for overførsel af HBV til andre ved seksuel kontakt eller kontaminering af blod. Der skal fortsat anvendes hensigtsmæssige forsigtighedsregler.

##### Samtidig administration af andre lægemidler

- Viread bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder tenofoviridisoproxil eller tenofovirafenamid.
- Viread bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil.
- Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

##### Trestofsbehandling med nukleosider/nukleotider

Hos hiv-patienter er der rapporteret om høj forekomst af manglende virologisk virkning og om resistensudvikling, begge på et tidligt tidspunkt, når tenofoviridisoproxil blev kombineret med lamivudin og abacavir eller med lamivudin og didanosin, der blev administreret en gang dagligt.

##### Påvirkning af nyrer og knogler hos den voksne population

###### *Påvirkning af nyrer*

Tenofovir elimineres primært via nyrerne. Der er rapporteret nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin, hypofosfæmi og proksimal tubulopati (herunder Fanconis syndrom) ved brug af tenofoviridisoproxil i klinisk praksis (se pkt. 4.8).

###### *Nyremonitorering*

Det anbefales, at man beregner kreatininclearance hos alle patienter forud for initiering af behandlingen med tenofoviridisoproxil. Desuden skal nyrefunktionen (kreatininclearance og serumphosphat) monitoreres efter to til fire ugers behandling, efter tre måneders behandling og derefter hver tredje til sjette måned hos patienter uden renale risikofaktorer. Hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion er hyppigere monitorering af nyrefunktionen nødvendig.

###### *Nyrebehandling*

Hvis serumphosphat er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance er faldende til < 50 ml/min hos voksne patienter, der får tenofoviridisoproxil, skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentration i blodet samt uringlucose (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Det bør også overvejes at seponere behandlingen med tenofoviridisoproxil hos voksne patienter med kreatininclearance på < 50 ml/min eller fald i serumphosphat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Det bør også overvejes at seponere behandlingen med tenofoviridisoproxil i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager.

###### *Samtidig administration og risiko for nyretoksicitet*

Brug af tenofoviridisoproxil bør undgås med samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel (f.eks. aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2). Hvis samtidig brug af tenofoviridisoproxil og nefrotoksiske lægemidler er uundgåelig, skal nyrefunktionen monitoreres ugentligt.

Hos patienter i behandling med tenofoviridisoproxil med risikofaktorer for renal dysfunktion er der blevet rapporteret tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af højdosisbehandling med non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og behandling med flere NSAID'er. Hvis tenofoviridisoproxil administreres sammen med et NSAID, skal nyrefunktionen monitoreres på tilstrækkelig vis.

En større risiko for nedsat nyrefunktion er blevet rapporteret hos patienter, der fik tenofoviridisoproxil i kombination med en ritonavir- eller cobicistat-boostet proteasehæmmer. Nøje monitorering af nyrefunktionen er påkrævet hos disse patienter (se pkt. 4.5). Hos patienter med renale risikofaktorer skal administration af tenofoviridisoproxil sammen med en boostet proteasehæmmer evalueres nøje.

Tenofoviridisoproxil er ikke klinisk vurderet hos patienter, der får lægemidler, som udskilles via det samme renale system, herunder transportproteinerne *human organic anion transporter* (hOAT) 1 og 3 eller MRP 4 (f.eks. cidofovir, et lægemiddel, der er kendt for at virke nefrotoksisk). Disse renale transportproteiner (hOAT1) kan være ansvarlige for tubulær sekretion og til dels for renal elimination af tenofovir og cidofovir. Farmakokinetikken af disse lægemidler, som udskilles via det samme renale system, herunder transportproteinerne (hOAT) 1 og 3 eller MRP 4, kan derfor forandre sig, hvis de administreres samtidig. Medmindre det er klart nødvendigt, anbefales samtidig brug af disse lægemidler, som udskilles via samme renale system, ikke, men hvis samtidig brug er uundgåelig, bør nyrefunktionen monitoreres en gang om ugen (se pkt. 4.5).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Tenofoviridisoproxils renale sikkerhed er kun blevet undersøgt i et meget begrænset omfang hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 80 ml/min).

#### *Voksne patienter med en kreatininclearance < 50 ml/min, herunder hæmodialysepatienter*

Der er begrænsede data om sikkerhed og virkning af tenofoviridisoproxil hos patienter med nedsat nyrefunktion. Derfor bør tenofoviridisoproxil kun bruges, hvis de potentielle fordele ved behandlingen anses for at veje tungere end de potentielle risici. Hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) skal den daglige dosis justeres og nyrefunktionen monitoreres tæt (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### *Påvirkning af knogler*

Knogleabnormiteter såsom osteomalaci, der kan manifestere sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter, og som i sjældne tilfælde kan medvirke til frakturer, kan forekomme i forbindelse med proksimal renal tubulopati induceret af tenofoviridisoproxil (se pkt. 4.8).

Fald i knoglemineraltæthed (BMD) er blevet observeret med tenofoviridisoproxil i randomiserede kontrollerede, kliniske forsøg med en varighed op til 144 uger hos hiv- eller HBV-inficerede patienter (se pkt. 4.8 og 5.1). Disse fald i BMD blev generelt forbedret efter behandlingsophør.

I andre studier (prospektive studier og tværsnitstudier) sås de mest udtalte reduktioner i BMD hos patienter, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil som del af et regime indeholdende en boostet proteasehæmmer. I betragtning af knogleabnormiteter forbundet med tenofoviridisoproxil og begrænsningerne af langtidsdata vedrørende tenofoviridisoproxils virkning på knoglesundhed og frakturrisiko, bør alternative behandlingsregimer generelt overvejes for patienter med osteoporose eller med tidligere knoglefrakturer.

Hvis der er formodning om knogleabnormiteter, eller disse påvises, skal relevant konsultation foretages.

#### Påvirkning af nyrer og knogler hos den pædiatriske population

Der er usikkerheder i forbindelse med virkningen af langvarig behandling på knogle- og nyretoksicitet. Desuden kan reversibiliteten af nyretoksicitet ikke helt sikres. Derfor anbefales en multidisciplinær fremgangsmåde for på tilstrækkelig vis at afveje balancen mellem risici og fordele ved behandlingen for hver enkelt patient, bestemme hensigtsmæssig monitorering i løbet af behandlingen (herunder en beslutning om at seponere behandlingen) og overveje behovet for tilskud.

#### *Påvirkning af nyrer*

Nyrebivirkninger i overensstemmelse med proximal renal tubulopati er blevet rapporteret hos hiv-inficerede, pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i det kliniske studie GS-US-104-0352 (se pkt. 4.8 og 5.1).

### *Nyremonitorering*

Nyrefunktion (kreatininclearance og serumphosphat) bør evalueres før behandling og monitoreres under behandlingen som for voksne (se ovenfor).

### *Nyrebehandling*

Hvis serumphosphat bekræftes til at være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos pædiatriske patienter, der får tenofovirdisoproxil, skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentration i blodet samt uringlucose-koncentration (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis der er formodning om nyreabnormiteter, eller disse påvises, skal konsultation med en nefrolog foretages for at overveje at seponere behandlingen med tenofovirdisoproxil. Det bør også overvejes at seponere behandlingen med tenofovirdisoproxil i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager.

### *Samtidig administration og risiko for nyretoksicitet*

De samme anbefalinger gælder som for voksne (se ovenfor).

### *Nedsat nyrefunktion*

Anvendelsen af tenofovirdisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Tenofovirdisoproxil bør ikke initieres til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, og bør seponeres hos pædiatriske patienter, som udvikler nedsat nyrefunktion i løbet af behandlingen med tenofovirdisoproxil.

### *Påvirkning af knogler*

Viread kan forårsage en reduktion i BMD. Virkningerne af ændringer i BMD associeret med tenofovirdisoproxil på knoglesundheden på længere sigt og fremtidig frakturrisiko er uvis (se pkt. 5.1).

Hvis knogleabnormiteter påvises eller mistænkes hos pædiatriske patienter, skal konsultation med en endokrinolog og/eller en nefrolog foretages.

### Leversygdom

Data om sikkerhed og virkning hos levertransplanterede patienter er meget begrænsede.

Der er begrænsede data om sikkerhed og virkning hos HBV-inficerede patienter med dekompenaseret leversygdom, som har Child-Pugh-Turcotte (CPT) score > 9. Disse patienter kan have højere risiko for at få alvorlige hepatiske eller renale bivirkninger. Derfor bør hepatobiliære og renale parametre monitoreres tæt hos denne patientpopulation.

### *Hepatitis-eksacerbationer*

*Opblussen under behandlingen:* Spontan eksacerbation af kronisk hepatitis B er relativt almindeligt og karakteriseret af forbigående stigninger i serum-ALAT. Efter opstart af antiviral behandling kan serum-ALAT stige hos nogle patienter (se pkt. 4.8). Hos patienter med kompenseret leversygdom er disse stigninger i serum-ALAT generelt hverken ledsaget af en stigning i serum-bilirubin-koncentrationen eller af hepatisk dekomensation. Patienter med levercirrose kan have større risiko for hepatisk dekomensation efter hepatitis-eksacerbation og skal derfor monitoreres tæt under behandlingen.

*Opblussen efter seponering af behandlingen:* Akut hepatitis-eksacerbation er også blevet rapporteret hos patienter efter seponering af hepatitis B-behandlingen. En eksacerbation efter behandlingen er normalt forbundet med stigning i HBV-dna, og størstedelen af tilfældene forekommer at være selvbegrænsende. Der er imidlertid blevet rapporteret om alvorlige eksacerbationer, herunder dødsfald. Leverfunktionen bør monitoreres i regelmæssige intervaller, både med klinisk kontrol og laboratoriekontroller, i mindst 6 måneder efter seponering af hepatitis B-behandlingen. Genoptagelse af hepatitis B-behandlingen kan være nødvendig. Behandlingen bør ikke seponeres hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose, da eksacerbation efter behandlingen kan føre til hepatisk dekomensation.

En opblussen af leversygdommen er særligt alvorlig og nogle gange letal hos patienter med dekompenseret leversygdom.

*Samtidig infektion med hepatitis C eller D:* Der findes ingen data om virkningen af tenofovir hos patienter med samtidig infektion med hepatitis C- eller D-virus.

*Samtidig infektion med hiv 1 og hepatitis B:* På grund af risikoen for udvikling af hiv-resistens skal tenofovirdisoproxil kun anvendes som en del af en passende, antiretroviral kombinationsbehandling hos patienter med samtidig hiv/HBV-infektion. Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART) og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardprocedurer. Hvis der er tegn på, at leversygdommen forværres hos sådanne patienter, skal man overveje at seponere eller foretage et ophold i behandlingen. Det skal imidlertid bemærkes, at stigninger i ALAT kan være en del af HBV-clearance under behandling med tenofovir, se *Hepatitis-eksacerbationer* ovenfor.

#### Brug sammen med visse antivirale lægemidler mod hepatitis C

Det er vist, at samtidig administration af tenofovirdisoproxil og ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir øger plasmakoncentrationen af tenofovir, især ved brug af et hiv-regime, der indeholder tenofovirdisoproxil og en farmakokinetisk booster (ritonavir eller cobicistat). Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og en farmakokinetisk booster er ikke klarlagt. De potentielle risici og fordele ved samtidig administration af ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir og tenofovirdisoproxil eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i kombination med en boostet hiv-proteasehæmmer (f.eks. atazanavir eller darunavir) skal overvejes, især hos patienter med øget risiko for renal dysfunktion. Patienter, der får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir sammen med tenofovirdisoproxil og en boostet hiv-proteasehæmmer bør overvåges for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil.

#### Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtstigning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

#### Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad, dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnatalet. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

#### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante

eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

#### Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

#### Ældre

Tenofovirdisoproxil er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med tenofovirdisoproxil.

Viread granulat indeholder mannitol, der kan have en let afførende virkning.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

På basis af resultaterne af *in vitro*-studier og tenofovirs kendte eliminationsvej er risikoen for CYP450-medierede interaktioner, hvor tenofovir er involveret sammen med andre lægemidler, lav.

#### Samtidig brug anbefales ikke

Viread bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.

Viread bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil.

#### *Didanosin*

Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4 og tabel 2).

#### *Lægemidler, som udskilles gennem nyrerne*

Da tenofovir primært udskilles gennem nyrerne, kan administration af tenofovirdisoproxil samtidig med lægemidler, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær secernering via transportproteinerne hOAT 1, hOAT 3 eller MRP 4 (f.eks. cidofovir), øge serumkoncentrationerne af tenofovir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.

Brug af tenofovirdisoproxil bør undgås ved samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel. Eksempler herpå omfatter, men er ikke begrænsede til, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Da tacrolimus kan påvirke nyrefunktionen, anbefales tæt monitorering, når det administreres samtidigt med tenofovirdisoproxil.

#### Andre interaktioner

Interaktioner mellem tenofovirdisoproxil og andre lægemidler ses i tabel 2 nedenfor (stigning er angivet som „↑“, fald som „↓“, ingen ændring som „↔“, to gange dagligt som „b.i.d.“, en gang dagligt som „q.d.“).

**Tabel 2: Interaktioner mellem tenofoviridisoproxil og andre lægemidler**

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale lægemidler</b>		
<b>Proteasehæmmere</b>		
Atazanavir/ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % $C_{max}$ : ↓ 28 % $C_{min}$ : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % $C_{max}$ : ↑ 34 % $C_{min}$ : ↑ 29 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Lopinavir/ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ingen signifikant virkning på de farmakokinetiske parametre for lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↑ 51 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Darunavir/ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Ingen signifikant virkning på de farmakokinetiske parametre for darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % $C_{min}$ : ↑ 37 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
<b>NRTier</b>		
Didanosin	Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60 % stigning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).  Øget systemisk eksponering for didanosin kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin ved en dosis på 400 mg dagligt er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forhøjer niveauet af phosphoryleret (dvs. aktiv) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofoviridisoproxil er blevet sat i forbindelse med rapporter om en høj forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion.
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	Tenofoviridisoproxil bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoxil (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Entecavir	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofoviridisoproxil blev administreret sammen med entecavir.
<b>Antivirale midler mod hepatitis C-virus</b>		
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>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>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
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>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>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C<sub>max</sub>: ↑ 64 % C<sub>min</sub>: ↑ 59 %</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>



Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C <sub>max</sub> : ↓ 34 % C <sub>min</sub> : ↓ 34 %  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C <sub>max</sub> : ↑ 79 % C <sub>min</sub> : ↑ 163 %	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan medføre forstærkede bivirkninger af tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Rilpivirin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 91 %	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Dolutegravir AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C <sub>max</sub> : ↑ 61 % C <sub>min</sub> : ↑ 115 %	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<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>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55 % C<sub>min</sub>: ↑ 39 %</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % C<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>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C <sub>max</sub> : ↓ 41 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 30 % C <sub>min</sub> : ↑ 63 %  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ritonavir: 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> : ↑ 42 % C <sub>min</sub> : ↔	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<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>	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<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>	Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz forventes at reducere plasmakoncentrationen af velpatasvir. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz-indeholdende regimer frarådes.

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<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>	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofoviridisoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir/voxiclaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxiclaprevir: 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>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 48 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxicla-previr og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voxicla-previr og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>



Lægemiddel iht. terapeutisk område (dosis i mg)	Virkning på medicinindhold Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (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> : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.

<sup>1</sup> Data genereret fra samtidig dosering af ledipasvir/sofosbuvir. Forskudt administration (12 timers mellemrum) gav tilsvarende resultater.

<sup>2</sup> Den primære cirkulerende sofosbuvirmetabolit.

<sup>3</sup> Studiet blev udført med yderligere voxilaprevir 100 mg for at opnå de forventede voxilaprevir-eksponeringer hos HCV-inficerede patienter.

#### Studier, der blev udført med andre lægemidler

Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofovirdisoproxil blev administreret sammen med emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir-booster), methadon, ribavirin, rifampicin, tacrolimus eller hormonantikonceptionsmidlet norgestimater/ethinylestradiol.

Tenofovirdisoproxil skal tages sammen med mad, da mad forbedrer tenofovirs biotilgængelighed (se pkt. 5.2).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 graviditetsudfald) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med tenofovirdisoproxil. Dyrestudier indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis det er indiceret, kan anvendelse af tenofovirdisoproxil overvejes under graviditet.

I litteraturen er eksponering for tenofovirdisoproxil i graviditetens tredje trimester blevet påvist at reducere risikoen for transmission af HBV fra moder til barn, hvis tenofovirdisoproxil gives til mødre i tillæg til hepatitis-B immunglobulin og hepatitis-B vaccine til spædbørn.

I tre kontrollerede kliniske forsøg fik i alt 327 gravide kvinder med kronisk HBV-infektion administreret tenofovirdisoproxil (245 mg) en gang dagligt fra graviditetsuge 28 til 32 frem til 1-2 måneder efter fødslen. Kvinderne og deres spædbørn blev fulgt i op til 12 måneder efter fødslen. Der er ikke fremkommet nogen sikkerhedssignaler fra disse data.

### Amning

Hvis den nyfødte behandles tilstrækkeligt for forebyggelse af hepatitis B ved fødslen, kan en mor med hepatitis B generelt amme sit spædbarn.

Tenofovir udskilles i human mælk i meget lave mængder og eksponering af spædbørn gennem modermælk anses som ubetydelig. Selvom langtidsdataene er begrænsede, er der ikke rapporteret nogen bivirkninger hos ammede spædbørn, og HBV-inficerede mødre, der tager tenofovirdisoproxil kan amme.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

#### Fertilitet

Der er begrænsede kliniske data hvad angår virkningen af tenofovirdisoproxil på fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen skadelige virkninger af tenofovirdisoproxil på fertiliteten.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør dog underrettes om, at svimmelhed er blevet indberettet som en bivirkning under behandling med tenofovirdisoproxil.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofil

*Hiv 1 og hepatitis B:* Hos patienter, der behandles med tenofovirdisoproxil, er der rapporteret sjældne tilfælde af nedsat nyrefunktion, nyresvigt og ikke almindeligt forekommende hændelser af proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom), som nogle gange kan medføre knogleabnormiteter (i sjældne tilfælde er det rapporteret som medvirkende årsag til frakturer). Nyrefunktionen bør monitoreres hos patienter, som får Viread (se pkt. 4.4).

*Hiv 1:* Ca. 1/3 af patienterne kan forventes at få bivirkninger i forbindelse med behandling med tenofovirdisoproxil i kombination med andre antiretrovirale midler. Disse bivirkninger er som regel lette til moderate gastrointestinale symptomer. Ca. 1 % af de tenofovirdisoproxil-behandlede voksne patienter ophørte med behandlingen på grund af gastrointestinale symptomer.

*Hepatitis B:* Ca. 1/4 af patienterne kan forventes at få bivirkninger i forbindelse med behandling med tenofovirdisoproxil; de fleste af dem er lette. I kliniske studier med HBV-inficerede patienter, var den hyppigst forekommende bivirkning med tenofovirdisoproxil kvalme (5,4 %).

Der er rapporteret akut hepatitis-eksacerbationer, både under behandling og efter seponering af hepatitis B-behandling (se pkt. 4.4).

#### Resumé af bivirkninger i tabelform

Vurderingen af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil er baseret på sikkerhedsdata fra kliniske studier og erfaringer efter markedsføring. Alle bivirkninger vises i tabel 3.

*Kliniske studier, hiv 1:* Vurderingen af bivirkninger med data fra kliniske studier med hiv 1-inficerede patienter er baseret på erfaringer fra to studier, hvor 653 behandlingserfarne voksne patienter fik behandling med tenofovirdisoproxil (n = 443) eller placebo (n = 210) i kombination med andre antiretrovirale lægemidler i 24 uger, og ligeledes fra et dobbeltblindt, sammenlignende, kontrolleret studie, hvor 600 behandlingsnaive voksne patienter fik behandling med 245 mg tenofovirdisoproxil (n = 299) eller stavudin (n = 301) i kombination med lamivudin og efavirenz i 144 uger.

*Kliniske studier, hepatitis B:* Vurdering af bivirkningsdata fra kliniske studier med HBV-patienter er primært baseret på erfaringer fra to dobbeltblinde, sammenlignende, kontrollerede studier, hvor 641 voksne patienter med kronisk hepatitis B og kompenseret leversygdom blev behandlet med 245 mg tenofovirdisoproxil dagligt (n = 426) eller 10 mg adefovirdipivoxil dagligt (n = 215) i 48 uger. De bivirkninger, der blev observeret ved fortsat behandling i 384 uger, var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for tenofovirdisoproxil. Efter en indledende reduktion på ca. -4,9 ml/min (ved

anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) henholdsvis -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ved anvendelse af *modification of diet in renal disease* [MDRD]-ligningen) efter de første 4 ugers behandling var hastigheden af den årlige reduktion i nyrefunktionen efter *baseline*, der blev rapporteret hos patienter behandlet med tenofoviridisoproxil, -1,41 ml/min pr. år (ved anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) henholdsvis -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pr. år (ved anvendelse af MDRD-ligningen).

*Patienter med dekompenaseret leversygdom:* Sikkerhedsprofilen for tenofoviridisoproxil hos patienter med dekompenaseret leversygdom blev vurderet i et dobbeltblindt, aktivt kontrolleret studie (GS-US-174-0108), hvor voksne patienter fik behandling med tenofoviridisoproxil (n = 45) eller emtricitabin plus tenofoviridisoproxil (n = 45) eller entecavir (n = 22) i 48 uger.

I behandlingsarmen med tenofoviridisoproxil seponerede 7 % af patienterne behandlingen på grund af en bivirkning, 9 % af patienterne fik bekræftet forhøjelse i serumkreatinin på  $\geq 0,5$  mg/dl eller bekræftet serumphosphat på  $< 2$  mg/dl til og med uge 48. Der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem de kombinerede tenofovirarme og armen med entecavir. Efter 168 uger oplevede 16 % (7/45) i tenofoviridisoproxil-gruppen, 4 % (2/45) i emtricitabin plus tenofoviridisoproxil-gruppen og 14 % (3/22) i entecavir-gruppen tolerabilitetssvigt. 13 % (6/45) i tenofoviridisoproxil-gruppen, 13 % (6/45) i emtricitabin plus tenofoviridisoproxil-gruppen og 9 % (2/22) i entecavir-gruppen havde en bekræftet stigning i serumkreatinin på  $\geq 0,5$  mg/dl eller bekræftet serumphosphat på  $< 2$  mg/dl.

Ved uge 168 var hyppigheden af dødsfald i denne population af patienter med dekompenaseret leversygdom 13 % (6/45) i tenofoviridisoproxil-gruppen, 11 % (5/45) i emtricitabin plus tenofoviridisoproxil-gruppen og 14 % (3/22) i entecavir-gruppen. Hyppigheden af hepatocellulært karcinom var 18 % (8/45) i tenofoviridisoproxil-gruppen, 7 % (3/45) i emtricitabin plus tenofoviridisoproxil-gruppen og 9 % (2/22) i entecavir-gruppen.

Forsøgspersoner med en høj CPT-score ved *baseline* havde en større risiko for at udvikle alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4).

*Patienter med lamivudin-resistent kronisk hepatitis B:* Der blev ikke identificeret nye bivirkninger af tenofoviridisoproxil i et randomiseret, dobbeltblindt studie (GS-US-174-0121), hvor 280 lamivudin-resistente patienter fik tenofoviridisoproxil (n = 141) eller emtricitabin/tenofoviridisoproxil (n = 139) i 240 uger.

Bivirkninger med mistænkt (eller i det mindste en mulig) forbindelse med behandling er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) eller sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ).

**Tabel 3: Resumé af bivirkninger forbundet med tenofoviridisoproxil baseret på erfaringer fra kliniske studier og efter markedsføring**

Hyppighed	Tenofoviridisoproxil
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Meget almindelig:	hypofosfatæmi <sup>1</sup>
Ikke almindelig:	hypokaliæmi <sup>1</sup>
Sjælden:	laktatacidose
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig:	svimmelhed
Almindelig:	hovedpine
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig:	diarré, opkastning, kvalme
Almindelig:	abdominalsmerter, abdominal distension, flatulens
Ikke almindelig:	pancreatitis
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Almindelig:	forhøjede aminotransferaser
Sjælden:	steatosis hepatis, hepatitis

Hyppighed	Tenofovirdisoproxil
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Meget almindelig:	udslæt
Sjælden:	angioødem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Almindelig	fald i knoglemineraltæthed <sup>3</sup>
Ikke almindelig:	rabdomyolyse <sup>1</sup> , muskelsvækkelse <sup>1</sup>
Sjælden:	osteomalaci (manifesterer sig som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) <sup>1, 2</sup> , myopati <sup>1</sup>
<i>Nyrer og urinveje:</i>	
Ikke almindelig:	øget kreatinin, proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom)
Sjælden:	akut nyresvigt, nyresvigt, akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis) <sup>2</sup> , nefrogen diabetes insipidus
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Meget almindelig:	asteni
Almindelig:	træthed

<sup>1</sup> Denne bivirkning kan forekomme som resultat af proksimal renal tubulopati. Den anses ikke som årsagsmæssigt forbundet med tenofovirdisoproxil, hvis denne tilstand ikke er til stede.

<sup>2</sup> Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring, men blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier eller i programmet for forlænget adgang til tenofovirdisoproxil. Hyppighedskategorien 'ikke almindelig' blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret for tenofovirdisoproxil i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier og i programmet for forlænget adgang (n=7.319).

<sup>3</sup> Hyppigheden af denne bivirkning blev estimeret baseret på sikkerhedsdata fra forskellige kliniske studier med TDF hos HBV-inficerede patienter. Se også pkt. 4.4 og 5.1.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Hiv 1 og hepatitis B:*

##### *Nedsat nyrefunktion*

Da Viread kan forårsage nyreskader, anbefales monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4 og 4.8 *Resumé af sikkerhedsprofil*). Proksimal renal tubulopati gik generelt væk eller blev bedre efter seponering af tenofovirdisoproxil. Hos nogle patienter gik reduktionen i kreatininclearance imidlertid ikke helt væk, trods seponering af tenofovirdisoproxil. Patienter med risiko for nedsat nyrefunktion (såsom patienter med renale risikofaktorer ved *baseline* eller fremskreden hiv-sygdom eller patienter, der samtidig fik nefrotoksiske lægemidler) har en øget risiko for at opleve en ufuldstændig bedring af nyrefunktionen, trods seponering af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.4).

##### *Laktatacidose*

Der er rapporteret tilfælde af laktatacidose med tenofovirdisoproxil alene eller i kombination med andre antiretrovirale midler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom patienter med dekomenseret leversygdom, eller patienter der får samtidige lægemidler, der vides at inducere laktatacidose, har en større risiko for at få svær laktatacidose under behandling med tenofovirdisoproxil, herunder med letal udgang.

##### *Hiv 1:*

##### *Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

##### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

##### *Osteonekrose*

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

### *Hepatitis B:*

#### *Hepatitis-eksacerbationer under behandlingen*

I studier med nukleosid-naive patienter forekom der efter behandlingsstart stigninger i ALAT > 10 gange ULN (øvre grænse af normalværdien) og > 2 gange *baseline* hos 2,6 % af de tenofovirdisoproxil-behandlede patienter. ALAT-stigninger forekom med en mediantid fra behandlingsstart på 8 uger. Disse stigninger forsvandt ved fortsat behandling og var i de fleste tilfælde associeret med en reduktion i virusmængden på  $\geq 2 \log_{10}$  kopier/ml, som gik forud for eller faldt sammen med ALAT-stigningen. Der anbefales periodisk monitorering af leverfunktionen under behandling (se pkt. 4.4).

#### *Hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandling*

Hos HBV-inficerede patienter er der forekommet klinisk og laboratoriemæssig evidens for hepatitis-eksacerbationer efter seponering af HBV-behandling (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

#### *Hiv 1*

Vurderingen af bivirkninger er baseret på to randomiserede studier (studie GS-US-104-0321 og studie GS-US-104-0352) med 184 hiv 1-inficerede pædiatriske patienter (i alderen 2 til < 18 år), der blev behandlet med tenofovirdisoproxil (n = 93) eller placebo/aktiv komparator (n = 91) i kombination med andre antiretrovirale midler i 48 uger (se pkt. 5.1). De observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter, der fik behandling med tenofovirdisoproxil var overensstemmende med dem, der blev observeret i kliniske studier af tenofovirdisoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 *Resumé af bivirkninger i tabelform* og 5.1).

Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos hiv 1-inficerede unge var BMD Z-resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofovirdisoproxil, lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo. Hos hiv 1-inficerede børn var BMD Z-resultater hos forsøgspersoner, der skiftede til tenofovirdisoproxil, lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som bibeholdt deres stavudin- eller zidovudin-holdige behandlinger (se pkt. 4.4 og 5.1).

I studie GS-US-104-0352 seponerede 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofovirdisoproxil (median tenofovirdisoproxil-eksponering 331 uger), studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofovirdisoproxil. 7 patienter havde en estimeret glomerulær filtreringshastighed (GFR) mellem 70 og 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Blandt disse oplevede 3 patienter en klinisk betydningsfuld reduktion i estimeret GFR, som bedredes efter seponering af tenofovirdisoproxil.

#### *Kronisk hepatitis B*

Vurderingen af bivirkninger er baseret på et randomiseret studie (studie GS-US-174-0115) med 106 unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kronisk hepatitis B, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger og et randomiseret studie (studie GS-US-174-0144) med 89 patienter med kronisk hepatitis B (i alderen 2 til < 12 år), der blev behandlet med tenofovirdisoproxil (n = 60) eller placebo (n = 29) i 48 uger. De observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter, som blev behandlet med tenofovirdisoproxil, svarede til de bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier af tenofovirdisoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 *Resumé af bivirkninger i tabelform* og 5.1).

Reduktioner i BMD er blevet observeret hos HBV-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 18 år. BMD Z-resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofovirdisoproxil, var lavere end de resultater, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

## Andre særlige populationer

### *Ældre*

Tenofovirdisoproxil er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.4).

### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Da tenofovirdisoproxil kan forårsage nyretoksicitet, anbefales tæt monitorering af nyrefunktionen hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion, som behandles med Viread (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Anvendelsen af tenofovirdisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Såfremt der forekommer overdosering, skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8 og 5.3), og der skal gives støttende standardbehandling efter behov.

### Behandling

Tenofovir kan fjernes ved hæmodialyse; median hæmodialyse-clearance af tenofovir er 134 ml/min. Det vides ikke, om tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; nukleosid og nukleotid reverse transkriptasehæmmere, ATC-kode: J05AF07

### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Tenofovirdisoproxilfumarat er fumaratsaltet af et prodrug af tenofovirdisoproxil. Tenofovirdisoproxil absorberes og omdannes til det aktive stof tenofovir, som er en nukleosidmonophosphat (nukleotid)-analog. Tenofovir omdannes derefter af konstitutivt eksprimerede cellezymer til den aktive metabolit, tenofovirdiphosphat, en obligat kædeblokker. Tenofovirdiphosphat har en intracellulær halveringstid på 10 timer i aktiverede og 50 timer i hvilende mononukleære celler i perifert blod (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC'er). Tenofovirdiphosphat hæmmer hiv 1-reverse-transkriptase og HBV-polymerase ved direkte bindingskonkurrence med det naturlige deoxyribonukleotidsubstrat og - efter indføjelse i dna - ved dna-kædeblokering. Tenofovirdiphosphat er en svag hæmmer af de cellulære polymeraser  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\gamma$ . Ved koncentrationer på op til 300  $\mu\text{mol/l}$  har tenofovir tilmed ikke vist effekt på syntesen af mitokondrie-dna eller produktionen af mælkesyre ved *in vitro*-analyser.

### *Data vedrørende hiv*

*Hiv-antiviral aktivitet in vitro:* Den koncentration af tenofovir, der kræves til 50 % hæmning ( $EC_{50}$ ) af laboratorie-vildtypestammen hiv 1<sub>IIB</sub>, er 1-6  $\mu\text{mol/l}$  ved lymfoide cellelinjer og 1,1  $\mu\text{mol/l}$  mod primære hiv 1 subtype B isolater i PBMC'er. Tenofovir er også aktivt mod hiv 1-subtyperne A, C, D, E, F, G og O og mod hiv<sub>BAL</sub> ved primære monocyt-/makrofagceller. Tenofovir er desuden aktivt *in vitro* mod hiv 2 med en  $EC_{50}$  på 4,9  $\mu\text{mol/l}$  ved MT-4-celler.

*Resistens:* Stammer af hiv 1 med nedsat følsomhed over for tenofovir og en K65R-mutation ved reverse transkriptase er blevet udsøgt *in vitro* og hos nogle patienter (se\_Klinisk virkning og

sikkerhed). Tenofovirdisoproxil bør undgås hos tidligere antiretroviral-behandlede patienter med stammer, som har K65R-mutationen (se pkt. 4.4). Desuden er en K70E-substitution i hiv 1-reverse transkriptase blevet selekteret af tenofovir, hvilket fører til en nedsat følsomhed for tenofovir på lavt niveau.

Kliniske studier med tidligere behandlede patienter har vurderet anti-hiv-aktiviteten af 245 mg tenofovirdisoproxil mod hiv 1-stammer med resistens over for nukleosidhæmmere. Resultaterne indikerer, at patienter, hvis hiv udtrykte 3 eller flere thymidin-analog-forbundne mutationer (*TAMs*), som omfattede enten M41L- eller L210W-reverse transkriptase-mutation, viste reduceret respons over for behandlingen med 245 mg tenofovirdisoproxil.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Den gavnlige effekt af tenofovirdisoproxil hos tidligere behandlede og behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne er blevet påvist i studier af henholdsvis 48 ugers og 144 ugers varighed.

I studie GS-99-907 blev 550 behandlingserfarne voksne patienter behandlet med placebo eller 245 mg tenofovirdisoproxil i 24 uger. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 427 celler/mm<sup>3</sup>, den gennemsnitlige hiv 1-rna-plasmakoncentration ved *baseline* var 3,4 log<sub>10</sub> kopier/ml (78 % af patienterne havde en virusmængde på < 5.000 kopier/ml) og den gennemsnitlige varighed af forudgående hiv-behandling var 5,4 år. Genotypeanalyse ved *baseline* af hiv-isolater fra 253 patienter afslørede, at 94 % af patienterne havde hiv 1-resistensmutationer i forbindelse med nukleosid reverse transkriptasehæmmere, 58 % havde mutationer i forbindelse med proteasehæmmere og 48 % havde mutationer i forbindelse med non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere.

Ved uge 24 var den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* i log<sub>10</sub> plasmakoncentrationer af hiv 1-rna-niveauer (DAVG<sub>24</sub>) -0,03 log<sub>10</sub> kopier/ml og -0,61 log<sub>10</sub> kopier/ml for placebogruppen og 245 mg tenofovirdisoproxil gruppen (p < 0,0001). En statistisk signifikant forskel til gunst for 245 mg tenofovirdisoproxil sås i den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* efter 24 uger (DAVG<sub>24</sub>) for CD4-celletallet (+13 celler/mm<sup>3</sup> for 245 mg tenofovirdisoproxil *versus* -11 celler/mm<sup>3</sup> for placebo, p-værdi = 0,0008). Den antivirale respons over for tenofovirdisoproxil holdt sig i 48 uger (DAVG<sub>48</sub> var -0,57 log<sub>10</sub> kopier/ml, procentdelen af patienter med hiv 1-rna under 400 eller 50 kopier/ml var henholdsvis 41 % og 18 %). 8 patienter (2 %) behandlet med 245 mg tenofovirdisoproxil udviklede K65R mutationen inden for de første 48 uger.

Den 144-ugers, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede fase af studie GS-99-903 vurderede effekten og sikkerheden af 245 mg tenofovirdisoproxil *versus* stavudin ved anvendelse i kombination med lamivudin og efavirenz hos behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 279 celler/mm<sup>3</sup>, den gennemsnitlige hiv 1-rna-plasmakoncentration ved *baseline* var 4,91 log<sub>10</sub> kopier/ml, 19 % af patienterne havde symptomatisk hiv 1-infektion og 18 % havde aids. Patienter blev stratificeret efter hiv 1-rna og CD4-tal ved *baseline*. 43 % af patienterne havde en virusmængde ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml og 39 % havde CD4-celletal på < 200 celler/ml.

Ved behandlingsintentionanalyse (manglende data og skift i antiretroviral behandling (ART) blev betragtet som svigt) var procentdelen af patienter med hiv 1-rna under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml i uge 48 af behandlingen henholdsvis 80 % og 76 % i 245 mg tenofovirdisoproxil behandlingsarmen, sammenlignet med 84 % og 80 % i stavudin behandlingsarmen. I uge 144 var procentdelen af patienter med hiv 1-rna under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml henholdsvis 71 % og 68 % i 245 mg tenofovirdisoproxil-armen sammenlignet med 64 % og 63 % i stavudinarmen.

Den gennemsnitlige ændring fra *baseline* for hiv 1-rna og CD4-tal i uge 48 af behandlingen var næsten ens i begge behandlingsgrupper (-3,09 og -3,09 log<sub>10</sub> kopier/ml; +169 og 167 celler/mm<sup>3</sup> i henholdsvis 245 mg tenofovirdisoproxil og stavudin gruppen). I uge 144 af behandlingen forblev den gennemsnitlige ændring fra *baseline* næsten ens i begge behandlingsgrupper (-3,07 og -3,03 log<sub>10</sub> kopier/ml; +263 og +283 celler/mm<sup>3</sup> i henholdsvis 245 mg tenofovirdisoproxil-gruppen og stavudingruppen). En konsistent respons på behandling med 245 mg tenofovirdisoproxil sås uden hensyn til hiv 1-rna og CD4-tal ved *baseline*.

K65R-mutationen sås hos en lidt højere procentdel af patienter i tenofovirdisoproxil gruppen end den aktive kontrolgruppe (2,7 % versus 0,7 %). Efavirenz- eller lamivudinresistens opstod enten forud for eller samtidig med udviklingen af K65R i alle tilfælde. 8 patienter i 245 mg tenofovirdisoproxil-armen havde hiv med K65R-mutation, 7 af disse opstod i løbet af de første 48 uger af behandlingen og den sidste i uge 96. Der blev ikke observeret yderligere udvikling af K65R op til uge 144. En patient i armen med tenofovirdisoproxil udviklede K70E-substitutionen i virusset. Fra både genotype- og fænotypeanalyser har der ikke været nogle tegn på andre veje for resistens over for tenofovir.

#### *Data vedrørende HBV*

*HBV-antiviral aktivitet in vitro:* Tenofovirs antivirale aktivitet *in vitro* over for HBV blev vurderet i cellelinjen HepG2 2.2.15. EC<sub>50</sub>-værdierne for tenofovir var inden for intervallet 0,14 til 1,5 µmol/l med CC<sub>50</sub>-værdier (50 % cytotoxisk koncentration) > 100 µmol/l.

*Resistens:* Der er ikke blevet identificeret nogle HBV-mutationer med relation til tenofovirdisoproxil-resistens (se Klinisk virkning og sikkerhed). I cellebaserede analyser med HBV-stammer med rtV173L-, rtL180M- og rtM204I/V-mutationer med relation til lamivudin- og telbivudinresistens påvises en følsomhed over for tenofovir fra 0,7 til 3,4 gange den for vildtypevirus. HBV-stammer med rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V- og rtM250V-mutationer med relation til entecavirresistens udviste en følsomhed over for tenofovir fra 0,6 til 6,9 gange den for vildtypevirus. HBV-stammer med rtA181V- og rtN236T-mutationer med relation til adefovirresistens udviste en følsomhed over for tenofovir fra 2,9 til 10 gange den for vildtypevirus. Virus, som indeholdt rtA181T-mutationen, forblev følsomme over for tenofovir med EC<sub>50</sub>-værdier på 1,5 gange den for vildtypevirus.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Påvisningen af tenofovirdisoproxils gavnlige effekt på kompenseret og dekompenaseret sygdom er baseret på virologisk, biokemisk og serologisk respons hos voksne med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ kronisk hepatitis B. Behandlede patienter omfattede behandlingsnaive, lamivudinerfarne og adefovirdipivoxilerfarne patienter samt patienter med lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*. Der er også blevet påvist gavnlige effekt, baseret på histologisk respons hos kompenaserede patienter.

#### *Erfaring hos patienter med kompenseret leversygdom i uge 48 (studie GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103)*

Resultater gennem 48 uger fra to randomiserede, dobbeltblinde fase 3-studier, som sammenlignede tenofovirdisoproxil med adefovirdipivoxil hos voksne patienter med kompenseret leversygdom, vises i tabel 4 nedenfor. Studie GS-US-174-0103 blev udført med 266 (randomiserede og behandlede) HBeAg-positiv patienter, mens studie GS-US-174-0102 blev udført med 375 (randomiserede og behandlede) patienter, som var HBeAg-negative og HBeAb-positiv.

I begge disse studier var tenofovirdisoproxil signifikant bedre end adefovirdipivoxil med hensyn til det primære virkningsendepunkt, som var komplet respons (defineret som HBV-dna-niveauer < 400 kopier/ml og en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore). Behandlingen med 245 mg tenofovirdisoproxil var også forbundet med signifikant større andele af patienter med HBV-dna < 400 kopier/ml sammenlignet med behandlingen med 10 mg adefovirdipivoxil. Begge behandlinger producerede lignende resultater med hensyn til histologisk respons (defineret som en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore) ved uge 48 (se tabel 4 nedenfor).

I studie GS-US-174-0103 var der en signifikant større andel af patienterne i tenofovirdisoproxil-gruppen, der havde normaliseret ALAT og opnået tab af HBsAg ved uge 48 end i adefovirdipivoxil-gruppen (se tabel 4 nedenfor).



**Tabel 4: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-negative og HBeAg-positive patienter i uge 48**

Parameter	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250	10 mg adefovirdipivoxil n = 125	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176	10 mg adefovirdipivoxil n = 90
<b>Komplet respons (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologi</b> Histologisk respons (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Median HBV-dna-reduktion fra baseline<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopier/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>HBV-dna (%)</b> < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALAT (%)</b> Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologi (%)</b> Tab af HBeAg/serokonversion	n/a	n/a	22/21	18/18
Tab af HBsAg/serokonversion	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* p-værdi versus adefovirdipivoxil < 0,05.

<sup>a</sup> Komplet respons defineret som HBV-dna-niveauer < 400 kopier/ml og en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore.

<sup>b</sup> Forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore.

<sup>c</sup> Median ændring fra *baseline* HBV-dna reflekterer blot forskellen mellem *baseline* HBV-dna og analysens detektionsgrænse (*Limit of detection* - LOD).

<sup>d</sup> Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

n/a = *not applicable* - ikke relevant.

Tenofoviridisoproxil var forbundet med signifikant større andele af patienter med HBV-dna, som ikke kunne måles (< 169 kopier/ml [ $< 29$  IE/ml]; kvantificeringsgrænsen for Roche Cobas Taqman HBV-analysen), sammenlignet med adefovirdipivoxil (studie GS-US-174-0102; 91 %, 56 % henholdsvis studie GS-US-174-0103; 69 %, 9 %).

Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var sammenlignelig hos de nukleosid-erfarne (n = 51) og nukleosid-naive (n = 375) patienter samt hos patienter med normal ALAT (n = 21) og unormal ALAT (n = 405) ved *baseline*, da studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 blev kombineret. Der var 49 ud af de 51 nukleosid-erfarne patienter, der tidligere var blevet behandlet med lamivudin. Der var 73 % af de nukleosid-erfarne og 69 % af de nukleosid-naive patienter, der opnåede fuldkommen respons på behandlingen; 90 % af de nukleosid-erfarne og 88 % af de nukleosid-naive patienter opnåede HBV-dna-undertrykkelse < 400 kopier/ml. Alle patienter med normal ALAT ved *baseline* og 88 % af patienterne med unormal ALAT ved *baseline* opnåede HBV-dna-suppression < 400 kopier/ml.

*Erfaring ud over 48 uger i studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103*

I studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 skiftede patienterne uden behandlingsafbrydelse til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil efter at have fået dobbeltblind-behandling i 48 uger (enten 245 mg tenofoviridisoproxil eller 10 mg adefovirdipivoxil). I studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 fortsatte henholdsvis 77 % og 61 % af patienterne i studiet til og med uge 384. Ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 blev viral suppression og biokemisk og serologisk respons opretholdt ved fortsat tenofoviridisoproxil-behandling (se tabel 5 og 6 nedenfor).

**Tabel 5: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-negative patienter ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 open-label-behandling**

Parameter <sup>a</sup>	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)											
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 250						10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 125					
Uge	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 kopier/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologi (%) Tab af HBeAg/sero- konversion	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Tab af HBsAg/sero- konversion	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> Baseret på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Patienter, som afbrød studiet på et vilkårligt tidspunkt før uge 384 pga. et protokoldefineret endepunkt, såvel som dem, der fuldførte uge 384, inkluderes i nævneren.

<sup>b</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 48 uger *open-label*.

<sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 48 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>d</sup> Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

<sup>e</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 96 uger *open-label*.

<sup>f</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 96 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>g</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 144 uger *open-label*.

<sup>h</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 144 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>i</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 192 uger *open-label*.

<sup>j</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 192 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>k</sup> En patient i denne gruppe blev HBsAg-negativ for første gang ved uge 240-besøget og var stadig i studiet på skæringsdagen for dataindsamling. Forsøgspersonens tab af HBsAg blev endeligt bekræftet ved det efterfølgende besøg.

<sup>l</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 240 uger *open-label*.

<sup>m</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 240 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

<sup>n</sup> De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som ekskluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofoviridisoproxil (KM-TDF).

<sup>o</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 336 uger *open-label*.

<sup>p</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 336 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

n/a = *not applicable* - ikke relevant.

**Tabel 6: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-positive patienter ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 open-label-behandling**

Parameter <sup>a</sup>	Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)											
	245 mg tenofoviridisoproxil n = 176						10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 90					
Uge	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>
HBV-dna (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normaliseret ALAT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologi (%) Tab af HBeAg/sero- konversion	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Tab af HBsAg/sero- konversion	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> Baseret på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Patienter, som afbrød studiet på et vilkårligt tidspunkt før uge 384 pga. et protokoldefineret endepunkt, såvel som dem, der fuldførte uge 384, inkluderes i nævneren.

<sup>b</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 48 uger *open-label*.

- <sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 48 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.
- <sup>d</sup> Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.
- <sup>e</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 96 uger *open-label*.
- <sup>f</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 96 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.
- <sup>g</sup> De viste tal er kumulative procentdele baseret på en Kaplan Meier-analyse, som inkluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofoviridisoproxil (KM-ITT).
- <sup>h</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 144 uger *open-label*.
- <sup>i</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 144 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.
- <sup>j</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 192 uger *open-label*.
- <sup>k</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 192 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.
- <sup>l</sup> De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som ekskluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofoviridisoproxil (KM-TDF).
- <sup>m</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 240 uger *open-label*.
- <sup>n</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 240 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.
- <sup>o</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af 336 uger *open-label*.
- <sup>p</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 336 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

Data for leverbiopsi ved både *baseline* og uge 240 var tilgængelige for 331/489 patienter, som forblev i studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 ved uge 240 (se tabel 7 nedenfor). 95 % (225/237) af patienterne uden cirrose ved *baseline* og 99 % (93/94) af patienterne med cirrose ved *baseline* havde enten ingen ændring eller en bedring af fibrosen (Ishaks fibrosescore). Ud af 94 patienter med cirrose ved *baseline* (Ishaks fibrosescore: 5 - 6) oplevede 26 % (24) ingen ændring i Ishaks fibrosescore, og 72 % (68) oplevede regression af cirrose ved uge 240 med en reduktion i Ishaks fibrosescore på mindst 2 point.

**Tabel 7: Histologisk respons (%) hos kompenserede HBeAg-negative og HBeAg-positive forsøgspersoner ved uge 240 sammenlignet med *baseline***

	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	245 mg tenofovir- disoproxil n = 250 <sup>c</sup>	10 mg adefovirdipivoxil skiftet over til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 125 <sup>d</sup>	245 mg tenofovir- disoproxil n = 176 <sup>c</sup>	10 mg adefovirdipivoxil skiftet over til 245 mg tenofoviridisoproxil n = 90 <sup>d</sup>
Histologisk respons <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Populationen, som blev analyseret histologisk, inkluderede kun patienter med tilgængelige data fra leverbiopsi (manglende = ekskluderet) ved uge 240. Respons efter tillæg af emtricitabin er ekskluderet (i alt 17 forsøgspersoner i begge studier).

<sup>b</sup> Forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore.

<sup>c</sup> 48 uger dobbeltblind tenofoviridisoproxil, efterfulgt af op til 192 uger *open-label*.

<sup>d</sup> 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af op til 192 uger *open-label* tenofoviridisoproxil.

#### *Erfaring hos patienter med samtidig hiv-infektion og tidligere erfaring med lamivudin*

I et randomiseret 48-ugers dobbeltblindt, kontrolleret studie af 245 mg tenofoviridisoproxil hos voksne patienter med samtidig infektion med hiv 1 og kronisk hepatitis B, der tidligere blev behandlet med lamivudin (studie ACTG 5127), var de gennemsnitlige serum-HBV-dna-niveauer ved *baseline* på 9,45 log<sub>10</sub> kopier/ml (n = 27) hos de patienter, der var randomiseret til tenofovir-armen. Behandling med 245 mg tenofoviridisoproxil var forbundet med en gennemsnitlig ændring i serum-HBV-dna fra *baseline* på -5,74 log<sub>10</sub> kopier/ml (n = 18) hos de patienter, hvor der fandtes 48-ugers data. Ydermere havde 61 % af patienterne normale ALAT-værdier ved uge 48.

#### *Erfaring hos patienter med vedvarende viral replikation (studie GS-US-174-0106)*

Virkingen og sikkerheden af 245 mg tenofoviridisoproxil eller 245 mg tenofoviridisoproxil sammen med 200 mg emtricitabin er blevet evalueret i et randomiseret dobbelt-blindt studie (studie GS-US-174-0106) med HBeAg-positive og HBeAg-negative voksne patienter, som havde vedvarende viræmi (HBV-dna ≥ 1.000 kopier/ml), mens de fik 10 mg adefovirdipivoxil i mere end 24 uger. Ved *baseline* var 57 % af de patienter, der var randomiseret til behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil, *versus* 60 % af de patienter, der var randomiseret til behandlingsgruppen med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, tidligere blevet behandlet med lamivudin. Ved uge 24 var det overordnede resultat, at 66 % (35/53) af patienterne behandlet med tenofoviridisoproxil havde HBV-dna < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml) *versus* 69 % (36/52) af patienterne behandlet med emtricitabin

plus tenofoviridisoproxil ( $p = 0,672$ ). Ydermere havde 55 % (29/53) af patienterne behandlet med tenofoviridisoproxil HBV-dna, som ikke kunne måles ( $< 169$  kopier/ml [ $< 29$  IE/ml]; kvantificeringsgrænsen for Roche Cobas TaqMan HBV-analysen) *versus* 60 % (31/52) af patienterne behandlet med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil ( $p = 0,504$ ). Sammenligninger mellem behandlingsgrupperne ud over uge 24 er svære at fortolke, da investigatorene havde muligheden for at intensivere behandlingen til *open-label*-behandling med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil. Langtidsstudier til evaluering af fordele/risici af samtidig behandling med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil hos HBV-monoinficerede patienter er stadig i gang.

#### *Erfaring hos patienter med dekomenseret leversygdom ved uge 48 (studie GS-US-174-0108)*

Studie GS-US-174-0108 er et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret studie, som evaluerer sikkerhed og virkning af tenofoviridisoproxil ( $n = 45$ ), emtricitabin plus tenofoviridisoproxil ( $n = 45$ ) og entecavir ( $n = 22$ ) hos patienter med dekomenseret leversygdom. I behandlingsarmen med tenofoviridisoproxil havde patienterne en gennemsnitlig CPT-score på 7,2, en gennemsnitlig HBV-dna på 5,8  $\log_{10}$  kopier/ml og en gennemsnitlig serum-ALAT på 61 E/l ved *baseline*. 42 % (19/45) af patienterne havde mindst 6 måneders tidligere erfaring med lamivudin, 20 % (9/45) af patienterne havde tidligere erfaring med adefovirdipivoxil, og 9 ud af 45 patienter (20 %) havde lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*. De sammensatte primære sikkerhedsendepunkter var seponering på grund af en bivirkning og en bekræftet forhøjelse af serumkreatinin  $\geq 0,5$  mg/dl eller bekræftet serumphosphat på  $< 2$  mg/dl.

Hos patienter med CPT-score  $\leq 9$  opnåede 74 % (29/39) i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 94 % (33/35) i behandlingsgruppen med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil HBV-dna  $< 400$  kopier/ml efter 48 ugers behandling.

Samlet er de afledte data fra denne studie for begrænsede til at drage definitive konklusioner om sammenligningen mellem emtricitabin plus tenofoviridisoproxil og tenofoviridisoproxil (se tabel 8 nedenunder).

**Tabel 8: Sikkerheds- og virkningsparametre hos dekomenserede patienter ved uge 48**

Parameter	Studie 174-0108		
	245 mg tenofoviridisoproxil ( $n = 45$ )	200 mg emtricitabin/ 245 mg tenofoviridisoproxil ( $n = 45$ )	Entecavir (0,5 mg eller 1 mg) $n = 22$
<b>Tolerabilitetssvigt (permanent seponering af studiemedicin på grund af en bivirkning, der opstod under behandlingen)</b> $n$ (%) <sup>a</sup>	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
<b>Bekræftet forhøjelse af serumkreatinin <math>\geq 0,5</math> mg/dl fra <i>baseline</i> eller bekræftet serumphosphat på <math>&lt; 2</math> mg/dl</b> $n$ (%) <sup>b</sup>	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
<b>HBV-dna <math>n</math> (%)</b> $< 400$ kopier/ml $n$ (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
<b>ALAT <math>n</math> (%)</b> Normal ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
<b><math>\geq 2</math> point reduktion i CPT fra <i>baseline</i></b> $n$ (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i CPT-score</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i MELD-score</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> p-værdi ved sammenligning af de kombinerede tenofovirindeholdende arme *versus* entecavirarmen = 0,622,

<sup>b</sup> p-værdi ved sammenligning af de kombinerede tenofovirindeholdende arme *versus* entecavirarmen = 1,000.

#### *Erfaring ud over 48 uger i studie GS-US-174-0108*

På basis af en analyse af personer, der ikke fuldførte/skiftede = svigt, opnåede 50 % (21/42) af forsøgspersonerne, som fik tenofoviridisoproxil, 76 % (28/37) af forsøgspersonerne, som fik emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, og 52 % (11/21) af forsøgspersonerne, som fik entecavir, HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 168.

#### *Erfaring efter 240 uger hos patienter med lamivudin-resistent HBV (studie GS-US-174-0121)*

Virkingen og sikkerheden af 245 mg tenofoviridisoproxil blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindt studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter (n = 280) med kompenseret leversygdom, viræmi (HBV-dna  $\geq$  1.000 IE/ml) og genotype-evidens for lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rtL180M). Kun 5 patienter havde mutationer med relation til adefovirresistens ved *baseline*. 141 voksne forsøgspersoner blev randomiseret til en behandlingsarm med tenofoviridisoproxil, og 139 voksne forsøgspersoner blev randomiseret til en behandlingsarm med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil. Demografien ved *baseline* var sammenlignelig for de to behandlingsarme: ved *baseline* var 52,5 % af forsøgspersonerne HBeAg-negative, 47,5 % var HBeAg-positive, det gennemsnitlige HBV-dna-niveau var 6,5 log<sub>10</sub> kopier/ml, og det gennemsnitlige ALAT-niveau var 79 E/l.

Efter 240 ugers behandling havde 117 ud af 141 forsøgspersoner (83 %), der var randomiseret til tenofoviridisoproxil, HBV-dna < 400 kopier/ml, og 51 ud af 79 forsøgspersoner (65 %) havde normalisering af ALAT. Efter 240 ugers behandling med emtricitabin plus tenofoviridisoproxil havde 115 ud af 139 forsøgspersoner (83 %) HBV-dna < 400 kopier/ml, og 59 ud af 83 forsøgspersoner (71 %) havde normalisering af ALAT. Blandt de HBeAg-positive forsøgspersoner, der var randomiseret til tenofoviridisoproxil, oplevede 16 ud af 65 forsøgspersoner (25 %) tab af HBeAg, og 8 ud af 65 forsøgspersoner (12 %) oplevede anti-HBe-serokonversion til og med uge 240. For de HBeAg-positive forsøgspersoner, der var randomiseret til emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, oplevede 13 ud af 68 forsøgspersoner (19 %) tab af HBeAg, og 7 ud af 68 forsøgspersoner (10 %) oplevede anti-HBe-serokonversion til og med uge 240. To forsøgspersoner, der var randomiseret til tenofoviridisoproxil, oplevede HBsAg-tab ved uge 240, men ikke serokonversion til anti-HBs. 5 forsøgspersoner, der var randomiseret til emtricitabin plus tenofoviridisoproxil, oplevede tab af HbsAg, og 2 ud af disse 5 forsøgspersoner oplevede serokonversion til anti-HBs.

#### *Klinisk resistens*

426 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 250) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 176) patienter, der initialt blev randomiseret til behandling med dobbelt-blind tenofoviridisoproxil og derefter skiftede til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil, blev undersøgt for genotype-ændringer i HBV-polymerase i forhold til *baseline*. Genotype-evalueringer, udført på alle patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) og 384 (n = 2) af tenofoviridisoproxil-monoterapi viste, at der ikke udvikledes mutationer associeret med tenofoviridisoproxil-resistens.

215 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 125) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 90) patienter, der initialt blev randomiseret til behandling med dobbelt-blind adefovirdipivoxil og derefter skiftede til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil, blev undersøgt for genotype-ændringer i HBV-polymerase i forhold til *baseline*. Genotype-evalueringer, udført på alle patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) of 384 (n = 2) af tenofoviridisoproxil-monoterapi viste, at der ikke udvikledes mutationer associeret med tenofoviridisoproxil-resistens.

I studie GS-US-174-0108 fik 45 patienter (herunder 9 patienter med lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*) tenofoviridisoproxil i op til 168 uger. Genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling var tilgængelige for 6/8 patienter med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofoviridisoproxil i disse isolater. Genotypeanalyse blev udført hos 5 forsøgspersoner i tenofoviridisoproxil-armen efter uge 48. Der blev

ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med tenofovirdisoproxil-resistens hos nogen forsøgspersoner.

I studie GS-US-174-0121 fik 141 patienter med lamivudinresistens-substitutioner ved *baseline* tenofovirdisoproxil i op til 240 uger. Kumulativt var der 4 patienter, som oplevede en viræmisk episode (HBV-dna > 400 kopier/ml) på det sidste tidspunkt på tenofovirdisoproxil. Blandt de 4 patienter var sekvensdata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling tilgængelige for 2. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovirdisoproxil i disse isolater.

I et pædiatrisk studie (GS-US-174-0115) fik 52 patienter (herunder 6 patienter med lamivudinresistente mutationer ved *baseline*) indledningsvist blindet tenofovirdisoproxil i op til 72 uger, og derefter skiftede 51/52 patienter over til *open-label* tenofovirdisoproxil (TDF-TDF-gruppen). Genotypeevaluering blev udført for alle patienter i denne gruppe med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 6), uge 72 (n = 5), uge 96 (n = 4), uge 144 (n = 2) samt uge 192 (n = 3). 54 patienter (herunder 2 patienter med lamivudinresistente mutationer ved *baseline*) fik indledningsvist blindet placebobehandling i 72 uger, og 52/54 patienter fik derefter tenofovirdisoproxil (PLB-TDF-gruppen). Genotypeevaluering blev udført for alle patienter i denne gruppe med HBV-dna > 400 kopier/ml ved uge 96 (n = 17), uge 144 (n = 7) og uge 192 (n = 8). Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovirdisoproxil i disse isolater.

I et pædiatrisk studie (GS-US-174-0144) var genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling fra patienter, der fik blindet tenofovirdisoproxil, tilgængelige for 9 ud af 10 patienter ved uge 48, som havde plasma-HBV-dna > 400 kopier/ml. Genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling fra patienter, der skiftede til *open-label* tenofovirdisoproxil, fra blindet tenofovirdisoproxil (TDF-TDF-gruppen) eller fra placebo (PLB-TDF-gruppen) efter mindst 48 ugers blindet behandling, var tilgængelig for 12 ud af 16 patienter ved uge 96, for 4 ud af 6 patienter ved uge 144 og for 4 ud af 4 patienter ved uge 192, som havde plasma-HBV-dna > 400 kopier/ml. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovirdisoproxil i disse isolater ved ugerne 48, 96, 144 eller 192.

#### Pædiatrisk population

*Hiv 1:* I studie GS-US-104-0321 blev 87 hiv 1-inficerede behandlingserfarne patienter i alderen 12 til < 18 år behandlet med tenofovirdisoproxil (n = 45) eller placebo (n = 42) i kombination med et optimeret baggrundsregime (OBR) i 48 uger. På grund af begrænsninger i studiet blev der ikke vist en gavnlige effekt ved tenofovirdisoproxil sammenlignet med placebo baseret på plasma-hiv 1-rna-niveauer ved uge 24. Der forventes imidlertid en gavnlige effekt for den unge population baseret på ekstrapolation af data fra voksne og sammenlignende farmakokinetiske data (se pkt. 5.2).

Hos patienter, som fik behandling med tenofovirdisoproxil eller placebo, var det gennemsnitlige BMD Z-resultat for columna lumbalis ved *baseline* henholdsvis -1,004 og -0,809, og det gennemsnitlige BMD Z-resultat for hele kroppen ved *baseline* var henholdsvis -0,866 og -0,584. De gennemsnitlige ændringer ved uge 48 (afslutning på den dobbeltblinde fase) var -0,215 og -0,165 i BMD Z-resultat for columna lumbalis og -0,254 og -0,179 i BMD Z-resultat for hele kroppen for henholdsvis tenofovirdisoproxil- og placebo-grupperne. Den gennemsnitlige hastighed for stigning i BMD var mindre i tenofovirdisoproxil-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. Ved uge 48 havde 6 unge i tenofovirdisoproxil-gruppen og én ung i placebo-gruppen signifikant tab i BMD i columna lumbalis (defineret som > 4 % tab). Blandt de 28 patienter, der blev behandlet i 96 uger med tenofovirdisoproxil, ændredes BMD Z-resultat med -0,341 for columna lumbalis og med -0,458 for hele kroppen.

I studie GS-US-104-0352 blev 97 behandlingserfarne patienter i alderen 2 til < 12 år med stabil, virologisk suppression på stavudin- eller zidovudin-holdige behandlinger randomiseret til enten at erstatte stavudin eller zidovudin med tenofovirdisoproxil (n = 48) eller at fortsætte med den oprindelige behandling (n = 49) i 48 uger. Ved uge 48 havde 83 % af patienterne i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og 92 % af patienterne i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin hiv-1 RNA-koncentrationer på < 400 kopier/ml. Forskellen i andelen af patienter, der bibeholdte

< 400 kopier/ml ved uge 48, var hovedsageligt påvirket af det højere antal seponeringer i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil. Når manglende data blev ekskluderet, havde 91 % af patienterne i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 94 % af patienterne i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin hiv-1 RNA-koncentrationer på < 400 kopier/ml ved uge 48.

Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos patienter, der fik behandling med tenofoviridisoproxil, eller stavudin eller zidovudin, var det gennemsnitlige BMD Z-resultat -1,034 og -0,498 for columna lumbalis og det gennemsnitlige BMD Z-resultat var henholdsvis -0,471 og -0,386 ved *baseline* for hele kroppen. Gennemsnitlige ændringer ved uge 48 (afslutning af den randomiserede fase) var 0,032 og 0,087 i BMD Z-resultatet for columna lumbalis og -0,184 og -0,027 i BMD Z-resultatet for hele kroppen for henholdsvis gruppen med tenofoviridisoproxil og gruppen med stavudin eller zidovudin. Den gennemsnitlige hastighed for knogleøgning i columna lumbalis ved uge 48 var sammenlignelig mellem behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. Knogleøgning for hele kroppen var mindre i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil sammenlignet med behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. En patient behandlet med tenofoviridisoproxil og ingen patienter behandlet med stavudin eller zidovudin havde signifikant (> 4 %) BMD-tab i columna lumbalis ved uge 48. BMD Z-resultater faldt med -0,012 for columna lumbalis og med -0,338 for hele kroppen hos de 64 patienter, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil i 96 uger. BMD Z-resultat blev ikke justeret for højde og vægt.

I studie GS-US-104-0352 seponerede 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofoviridisoproxil, studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofoviridisoproxil (median eksponering for tenofoviridisoproxil 331 uger).

*Kronisk hepatitis B:* I studie GS-US-174-0115 blev 106 HBeAg-negative og HBeAg-positive patienter i alderen 12 til < 18 år med kronisk HBV-infektion [HBV-dna  $\geq 10^5$  kopier/ml, forhøjet serum-ALAT ( $\geq 2 \times$  ULN) eller en anamnese med forhøjede serum-ALAT-niveauer i løbet af de seneste 24 måneder] behandlet med tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger. Patienterne skulle være behandlingsnaive med hensyn til tenofoviridisoproxil, men kunne have fået interferon-baserede regimer (> 6 måneder før screening) eller anden oral anti-HBV nukleosid/nukleotid-behandling (> 16 uger før screening), der ikke indeholdt tenofoviridisoproxil. Ved uge 72 havde i alt 88 % (46/52) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 0 % (0/54) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml. 74 % (26/35) af patienterne i gruppen med tenofoviridisoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 72, sammenlignet med 31 % (13/42) i placebogruppen. Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var sammenligneligt hos nukleos(t)id-naive (n = 20) og nukleos(t)id-erfarne (n = 32) patienter, herunder lamivudin-resistente patienter (n = 6). 95 % af de nukleos(t)id-naive patienter, 84 % af de nukleos(t)id-erfarne patienter og 83 % af de lamivudin-resistente patienter opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 72. 31 ud af de 32 nukleos(t)id-erfarne patienter havde tidligere erfaring med lamivudin. Ved uge 72 havde 96 % (27/28) af de immunaktive patienter (HBV-dna  $\geq 10^5$  kopier/ml, serum-ALAT > 1,5 x ULN) i gruppen, der blev behandlet med tenofoviridisoproxil, og 0 % (0/32) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml. 75 % (21/28) af de immunaktive patienter i tenofoviridisoproxil-gruppen havde normal ALAT ved uge 72, sammenlignet med 34 % (11/32) i placebogruppen.

Efter 72 uger med blindet randomiseret behandling kunne hver patient skifte til *open-label*-behandling med tenofoviridisoproxil op til uge 192. Efter uge 72 blev virologisk suppression opretholdt hos de patienter, som fik dobbeltblindet tenofoviridisoproxil efterfulgt af *open-label* tenofoviridisoproxil (TDF-TDF-gruppen): 86,5 % (45/52) af patienterne i TDF-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Blandt de patienter, som fik placebo i den dobbeltblinde periode, steg andelen af patienter med HBV-dna < 400 kopier/ml skarpt efter påbegyndelse af behandling med *open-label* tenofoviridisoproxil (PLB-TDF-gruppen): 74,1 % (40/54) af patienterne i PLB-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Andelen af patienter med ALAT-normalisering ved uge 192 i TDF-TDF-gruppen var 75,8 % (25/33) blandt de patienter, som var

HBeAg-positive ved *baseline*, og 100,0 % (2 af 2 patienter) blandt dem, der var HBeAg-negative ved *baseline*. Sammenlignelige procentdele af patienterne i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne (henholdsvis 37,5 % og 41,7 %) oplevede serokonversion til anti-HBe til og med uge 192.

Data vedrørende knoglemineraltæthed (BMD) fra studiet GS-US-174-0115 er opsummeret i tabel 9:

**Tabel 9: Vurdering af knoglemineraltæthed ved *baseline*, uge 72 og uge 192**

	<i>Baseline</i>		Uge 72		Uge 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat <sup>a</sup> for columna lumbalis	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat <sup>a</sup> for columna lumbalis fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat <sup>a</sup> for hele kroppen	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Gennemsnitlig (SD) ændring af BMD Z-resultat <sup>a</sup> for hele kroppen fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Mindst 6 % fald i BMD for columna lumbalis <sup>b</sup>	n/a	n/a	1,9 % (1 patient)	0 %	3,8 % (2 patienter)	3,7 % (2 patienter)
Mindst 6 % fald i BMD for hele kroppen <sup>b</sup>	n/a	n/a	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 patient)
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for columna lumbalis	n/a	n/a	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for hele kroppen	n/a	n/a	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

n/a = *not applicable* - ikke relevant

<sup>a</sup> BMD Z-resultat ikke justeret for højde og vægt

<sup>b</sup> Primært sikkerhedsendepunkt indtil uge 72

I studie GS-US-174-0144 blev 89 HBeAg-negative og -positive patienter i alderen 2 til < 12 år med kronisk hepatitis B behandlet med 6,5 mg/kg tenofoviridisoproxil op til en maksimal dosis på 245 mg (n = 60) eller placebo (n = 29) en gang dagligt i 48 uger. Forsøgspersonerne skulle være tenofoviridisoproxil-naive, have HBV-dna >10<sup>5</sup> kopier/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> IE/ml) og ALAT >1,5 × den øvre grænse af normalværdien (ULN) ved screening. Ved uge 48 havde 77 % (46 ud af 60) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil og 7 % (2 ud af 29) af patienterne i placebogruppen HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml). 66 % (38 ud af 58) af patienterne i gruppen



med tenofoviridisoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 48, sammenlignet med 15 % (4 ud af 27) i placebogruppen. 25 % (14 ud af 56) af patienterne i tenofoviridisoproxil-gruppen og 24 % (7 ud af 29) af patienterne i placebogruppen opnåede HBeAg-serokonversion ved uge 48.

Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var sammenlignelig hos behandlingsnaive og behandlingserfarne forsøgspersoner, hvor 76 % (38/50) behandlingsnaive og 80 % (8/10) behandlingserfarne forsøgspersoner opnåede HBV-dna <400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48. Behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil var også sammenlignelig hos forsøgspersoner, som var HBeAg-negative sammenlignet med dem, som var HBeAg-positive ved *baseline*, hvor 77 % (43/56) HBeAg-positive og 75,0 % (3/4) HBeAg-negative forsøgspersoner opnåede HBV-dna <400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48. Fordelingen af HBV-genotyper ved *baseline* var sammenlignelig tenofoviridisoproxil- og placebogruppen imellem. Størstedelen af forsøgspersonerne var enten genotype C (43,8 %) eller D (41,6 %) med en lavere og sammenlignelig hyppighed af genotype A og B (begge 6,7 %). Der var kun 1 forsøgsperson, der var randomiseret til tenofoviridisoproxil-gruppen, der var genotype E ved *baseline*. Generelt var behandlingsresponsen med tenofoviridisoproxil sammenlignelig for genotype A, B, C og E [75-100 % af forsøgspersonerne opnåede HBV-dna <400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48] med en lavere responsrate hos forsøgspersoner med genotype D-infektion (55 %).

Efter mindst 48 ugers blindet, randomiseret behandling kunne hver forsøgsperson skifte til *open-label* tenofoviridisoproxil-behandling op til uge 192. Efter uge 48 blev virologisk suppression opretholdt for dem, der fik dobbeltblindet tenofoviridisoproxil efterfulgt af *open-label* tenofoviridisoproxil (TDF-TDF-gruppen): 83,3 % (50/60) af forsøgspersonerne i TDF-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 192. Blandt forsøgspersonerne, som fik placebo under den dobbeltblinded periode, steg andelen af forsøgspersoner med HBV-dna < 400 kopier/ml stejlt efter behandling med *open-label* TDF (PLB-TDF-gruppen): 62,1 % (18/29) af forsøgspersonerne i PLB-TDF-gruppen havde HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 192. Andelen af forsøgspersoner med normaliseret ALAT ved uge 192 i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne var henholdsvis 79,3 % og 59,3 % (baseret på centrallaboratoriekriterier). Lignende procentdele af forsøgspersoner i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne (henholdsvis 33,9 % og 34,5 %) havde HBeAg-serokonversion til og med uge 192. Ingen forsøgspersoner i nogen af behandlingsgrupperne havde HBeAg-serokonversion ved uge 192. Behandlingsresponsrater med tenofoviridisoproxil ved uge 192 blev opretholdt for alle genotyper A, B og C (80-100 %) i TDF-TDF-gruppen. Ved uge 192 blev der stadig set en lavere responsrate hos forsøgspersoner med genotype D-infektion (77 %), men med en forbedring sammenlignet med resultaterne ved uge 48 (55 %).

Data vedrørende knoglemineraltæthed (BMD) fra studiet GS-US-174-0144 er opsummeret i tabel 10:

**Tabel 10: Vurdering af knoglemineraltæthed ved *baseline*, uge 48 og uge 192**

	<i>Baseline</i>		Uge 48		Uge 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat for columna lumbalis	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat for columna lumbalis fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat for hele kroppen	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)

	<i>Baseline</i>		Uge 48		Uge 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat for hele kroppen fra <i>baseline</i>	n/a	n/a	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumulativ incidens $\geq 4\%$ fald i BMD for columna lumbalis <sup>a</sup>	n/a	n/a	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumulativ incidens $\geq 4\%$ fald i BMD for hele kroppen <sup>a</sup>	n/a	n/a	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for columna lumbalis	n/a	n/a	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for hele kroppen	n/a	n/a	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

n/a = not applicable - ikke relevant

<sup>a</sup> Ingen yderligere forsøgspersoner havde  $\geq 4\%$  fald i BMD efter uge 48

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Viread i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med hiv og kronisk hepatitis B (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tenofovirdisoproxil er et vandopløseligt ester-prodrug, som *in vivo* hurtigt omdannes til tenofovir og formaldehyd.

Tenofovir omdannes intracellulært til tenofovirmonophosphat og til det aktive stof tenofovirdiphosphat.

### Absorption

Efter oral administration af tenofovirdisoproxil til hiv-inficerede patienter absorberes tenofovirdisoproxil hurtigt og omdannes til tenofovir. Administration af flere doser af tenofovirdisoproxil sammen med et måltid til hiv-inficerede patienter resulterede i gennemsnitlige værdier (% variationskoefficient) af tenofovir  $C_{max}$ , AUC og  $C_{min}$  på henholdsvis 326 (36,6 %) ng/ml, 3.324 (41,2 %) ng·t/ml og 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maksimale tenofovirkoncentrationer ses i serum inden for 1 time efter dosering i den fastende tilstand og inden for 2 timer efter administration sammen med mad. Den orale biotilgængelighed af tenofovir fra tenofovirdisoproxil var ca. 25 % hos fastende patienter. Administration af tenofovirdisoproxil sammen med et fedtholdigt måltid forstærkede den orale biotilgængelighed med en forøgelse i tenofovir AUC med ca. 40 % og  $C_{max}$  med ca. 14 %. Efter den første dosis tenofovirdisoproxil varierede medianværdien  $C_{max}$  i serum fra 213 til 375 ng/ml hos patienter, der havde indtaget et måltid. Administration af tenofovirdisoproxil sammen med et let måltid havde derimod ingen signifikant indvirkning på tenofovirs farmakokinetik.

### Fordeling

Efter intravenøs administration blev *steady-state* distributionsvolumenet af tenofovir vurderet til at være ca. 800 ml/kg. Efter oral administration af tenofovirdisoproxil fordeles tenofovir til de fleste væv, hvor de højeste koncentrationer forekommer i nyrer, lever og tarmindehold (prækliniske studier). *In vitro*-proteinbinding af tenofovir til plasma- eller serumprotein var under henholdsvis 0,7 og 7,2 % gennem tenofovirs koncentrationsområde 0,01 til 25 µg/ml.

### Biotransformation

*In vitro*-studier har afgjort, at hverken tenofovirdisoproxil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene. Hertil kommer, at ved koncentrationer væsentligt højere (ca. 300 gange) end dem, der sås *in vivo*, hæmmede tenofovir ikke *in vitro*-lægemiddelmetabolisering medieret af en hvilken som helst af de vigtige, humane CYP450-isoformer, der er involveret i lægemiddelbiotransformation (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofovirdisoproxil i en koncentration på 100 µmol/l havde ingen effekt på nogen af CYP450-isoformerne undtagen CYP1A1/2, hvor der sås en lille (6 %), men statistisk signifikant reduktion i metaboliseringen af CYP1A1/2-substrat. På baggrund af disse data er det usandsynligt, at der skulle forekomme klinisk betydende interaktioner, der involverer tenofovirdisoproxil og lægemidler, der metaboliseres af CYP450.

### Elimination

Tenofovir udskilles primært af nyrene ved både filtrering og et aktivt tubulært transportsystem, hvor ca. 70-80 % af dosen udskilles uomdannet i urinen efter intravenøs administration. Total clearance er beregnet til at være ca. 230 ml/t/kg (ca. 300 ml/min). Renal clearance er beregnet til at være ca. 160 ml/t/kg (ca. 210 ml/min), hvilket er over den glomerulære filtreringshastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekrektion udgør en vigtig del af eliminationen af tenofovir. Efter oral administration er den terminale halveringstid af tenofovir ca. 12 til 18 timer.

Studier har vist, at tenofovir secerneret aktivt tubulært af human organisk aniontransporter (hOAT) 1 og 3 ind i de proksimale tubulusceller (influx) og ud i urinen (efflux) af det multidrug-resistente protein 4 (MRP 4).

### Linearitet/non-linearitet

Tenofovirs farmakokinetik var uafhængig af tenofovirdisoproxildosis gennem dosisområdet 75-600 mg og påvirkedes ikke af gentagen dosering på noget som helst dosisniveau.

### Alder

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier hos ældre (over 65 år).

### Køn

Begrænset materiale om tenofovirs farmakokinetik hos kvinder angiver ingen større kønseffekt.

### Etnisk oprindelse

Farmakokinetik er ikke blevet specifikt undersøgt hos forskellige etniske grupper.

### Pædiatrisk population

*Hiv 1*: Tenofovir *steady-state* farmakokinetik blev evalueret hos 8 hiv 1-inficerede unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kropsvægt  $\geq 35$  kg og hos 23 hiv 1-inficerede børn i alderen 2 til < 12 år (se tabel 11 nedenfor). Den tenofovir-eksponering, der blev opnået hos disse pædiatriske patienter, som fik daglige orale doser på 245 mg tenofovirdisoproxil eller 6,5 mg/kg kropsvægt tenofovirdisoproxil op til en maksimal dosis på 245 mg svarede til de eksponeringer, der blev opnået hos voksne, som fik 245 mg tenofovirdisoproxil en gang daglig.

**Tabel 11: Tenofovirs gennemsnitlige ( $\pm$  SD) farmakokinetiske parametre efter aldersgruppe for pædiatriske patienter**

Dosis og formulering	245 mg fillovertrukket tablet 12 til < 18 år (n = 8)	6,5 mg/kg oralt granulat 2 til < 12 år (n = 23)
$C_{max}$ (µg/ml)	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
AUC <sub>tau</sub> (µg·t/ml)	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

*Kronisk hepatitis B*: *Steady-state* tenofovir-eksponering hos HBV-inficerede unge patienter (i alderen 12 til < 18 år), som fik daglige orale doser på 245 mg tenofovirdisoproxil, svarede til de eksponeringer, der blev opnået hos voksne, som fik 245 mg tenofovirdisoproxil en gang dagligt.

Tenofovir-eksponeringen hos HBV-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i behandling med en oral, daglig dosis tenofoviridisoproxil på 6,5 mg/kg af kropsvægten (tablet eller granulat) op til en maksimal dosis på 245 mg var sammenlignelig med de eksponeringer, der blev opnået hos hiv 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i behandling med tenofoviridisoproxil 6,5 mg/kg en gang dagligt op til en maksimal dosis tenofoviridisoproxil på 245 mg.

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier hos børn under 2 år.

#### Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetiske parametre af tenofovir blev bestemt efter administration af en enkelt dosis af 245 mg tenofoviridisoproxil til 40 voksne patienter uden hiv- eller HBV-infektion med forskellige grader af nedsat nyrefunktion defineret i henhold til kreatininclearance (CrCl) hos voksne ved *baseline* (normal nyrefunktion med CrCl > 80 ml/min; let nedsat nyrefunktion med CrCl = 50-79 ml/min; moderat nedsat nyrefunktion med CrCl = 30-49 ml/min og svært nedsat nyrefunktion med CrCl = 10-29 ml/min). Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion steg den gennemsnitlige (% variationskoefficient) eksponering af tenofovir fra 2.185 (12 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med CrCl > 80 ml/min til henholdsvis 3.064 (30 %) ng·t/ml, 6.009 (42 %) ng·t/ml og 15.985 (45 %) ng·t/ml hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Farmakokinetisk modellering af farmakokinetiske data for enkeltdosis hos voksne forsøgspersoner uden hiv- og HBV-infektion, men med forskellige grader af nedsat nyrefunktion blev anvendt til at fastlægge anbefalinger for dosis og doseringsintervaller for voksne forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Doser på 132 mg, 65 mg og 33 mg tenofoviridisoproxil granulat én gang dagligt anbefales til voksne patienter med en beregnet kreatininclearance (CrCl) på hhv. 30-49 ml/min, 20-29 ml/min og 10-19 ml/min. Selvom disse doser ikke forventes at reproducere den farmakokinetiske profil for tenofovir nøjagtigt som for patienter med normal nyrefunktion, der får tenofoviridisoproxil 245 mg filmovertrukne tabletter, anses de for at repræsentere den bedste balance mellem fordele og risici hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Hos forsøgspersoner med nyresygdom i slutstadiet (*End Stage Renal Disease, ESRD*) (CrCl < 10 ml/min), som har behov for hæmodialyse, forudses en dosis på 16,5 mg tenofoviridisoproxil efter afsluttet hæmodialyse at begrænse den systemiske akkumulation af tenofovir til eksponeringer, som ca. er det dobbelte af de observerede eksponeringer hos patienter med normal nyrefunktion, der får tenofoviridisoproxil 245 mg filmovertrukne tabletter. Denne dosis anbefaling afvejer behovet for at begrænse lægemiddelakkumulation og forsøget på at opretholde tilstrækkelige tenofovirkoncentrationer i doseringsintervallet, som er sammenlignelige med de dal-koncentrationer, der blev observeret hos patienter med normal nyrefunktion, der fik tenofoviridisoproxil 245 mg filmovertrukne tabletter.

Tenofovirs farmakokinetik hos ikke-hæmodialyse-patienter med kreatininclearance < 10 ml/min og hos patienter med ESRD kontrolleret af peritonealdialyse eller andre former for dialyse er ikke blevet undersøgt.

Tenofovirs farmakokinetik hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt. Der foreligger ingen data for dosis anbefalinger (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Nedsat leverfunktion

En enkelt dosis af 245 mg tenofoviridisoproxil blev administreret til voksne patienter uden hiv- eller HBV-infektion med forskellige grader af nedsat leverfunktion defineret i henhold til Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikationen. Der skete ingen betydelig ændring i tenofovirs farmakokinetik hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis hos disse personer. De gennemsnitlige (% variationskoefficient) tenofovir  $C_{max}$ - og  $AUC_{0-\infty}$ -værdier var henholdsvis 223 (34,8 %) ng/ml og 2.050 (50,8 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med normal leverfunktion sammenlignet med 289 (46,0 %) ng/ml og

2.310 (43,5 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion og 305 (24,8 %) ng/ml og 2.740 (44,0 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion.

#### Intracellulær farmakokinetik

I ikke-proliferende mononukleære celler i humant perifert blod (PBMC'er) konstateredes det, at tenofovirdiphosphats halveringstid var ca. 50 timer, hvorimod halveringstiden i phytohemagglutinin-stimulerede PBMC'er var ca. 10 timer.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De non-kliniske studier af sikkerhedsfarmakologi viser ingen særlig risiko for mennesker. Resultater fra toksicitetsstudier efter gentagne doser hos rotter, hunde og aber ved eksponeringsniveauer højere end eller lig med kliniske eksponeringsniveauer og med mulig klinisk relevans omfatter nyre- og knogletoksicitet og et fald i serum-phosphat-koncentrationen. Knogletoksicitet blev diagnosticeret som osteomalaci (aber) og nedsat knoglemineraltæthed (BMD) (rotter og hunde). Knogletoksicitet hos unge voksne rotter og hunde forekom ved eksponeringer  $\geq 5$  gange eksponeringen hos pædiatriske eller voksne patienter; knogletoksicitet forekom hos unge inficerede aber ved meget høje eksponeringer efter subkutan dosering ( $\geq 40$  gange eksponeringen hos patienter). Fund ved studier med rotter og aber viste, at der var en stofrelateret reduktion i den intestinale absorption af phosphat med potentiel, sekundær reduktion af BMD.

Genotoksicitetsstudier viste positive resultater i *in vitro*-muselymfomanalysen, uklare resultater for en af de stammer, der blev anvendt i Ames-testen, og svagt positive resultater i UDS-testen i primære rottehepatocytter. Resultaterne var imidlertid negative i en *in vivo*-mikronukleusanalyse med museknoglemarv.

Orale karcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste kun en lav forekomst af duodenaltumorer ved en ekstremt høj dosis givet til mus. Disse tumorer har sandsynligvis ingen relevans for mennesker.

Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofovirdisproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

#### Miljørisikovurdering

Det aktive stof tenofovirdisproxil og dets primære omdannelsesprodukter er persistente i miljøet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Ethylcellulose (E462)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Mannitol (E421)  
Siliciumdioxid (E551)

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-beholder med børnesikret lukke af polypropylen indeholdende 60 g granulat og en måleske.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/01/200/003

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. februar 2002

Dato for seneste fornyelse: 14. december 2011

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om Viread findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Takeda GmbH  
Lehnitzstrasse 70-98  
D-16515 Oranienburg  
Tyskland

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.



**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKETTERING PÅ TABLETBEHOLDER OG PAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Viread 123 mg filmovertrukne tabletter  
tenofovirdisoproxil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 123 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter.  
30 tabletter.

90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter.  
90 (3 tabletbeholdere med 30) tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/01/200/004 30 filmovertrukne tabletter.  
EU/1/01/200/005 90 (3 tabletkompartimenter med 30) filmovertrukne tabletter.

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Viread 123 mg [kun på den ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [kun på den ydre emballage]

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}  
[kun på den ydre emballage]

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKETTERING PÅ TABLETBEHOLDER OG PAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Viread 163 mg filmovertrukne tabletter  
tenofovirdisoproxil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 163 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter.  
30 tabletter.

90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

90 (3 tabletbeholdere med 30) tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/01/200/006 30 filmovertrukne tabletter.  
EU/1/01/200/007 90 (3 tabletkompartimenter med 30) filmovertrukne tabletter.

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Viread 163 mg [kun på den ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [kun på den ydre emballage]

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}  
[kun på den ydre emballage]

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKETTERING PÅ TABLETBEHOLDER OG PAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Viread 204 mg filmovertrukne tabletter  
tenofovirdisoproxil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 204 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter.  
30 tabletter.

90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

90 (3 tabletbeholdere med 30) tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/01/200/008 30 filmovertrukne tabletter.  
EU/1/01/200/009 90 (3 tabletkompartimenter med 30) filmovertrukne tabletter.

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Viread 204 mg [kun på den ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [kun på den ydre emballage]

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}  
[kun på den ydre emballage]



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKETTERING PÅ TABLETBEHOLDER OG PAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Viread 245 mg filmovertrukne tabletter  
tenofovirdisoproxil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 245 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter.  
30 tabletter.

90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter.  
90 (3 tabletbeholdere med 30) tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/01/200/001 30 filmovertrukne tabletter.  
EU/1/01/200/002 90 (3 tabletkompartimenter med 30) filmovertrukne tabletter.

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Viread 245 mg [kun på den ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [kun på den ydre emballage]

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}  
[kun på den ydre emballage]

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKETTERING PÅ BEHOLDER OG PAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Viread 33 mg/g granulat  
tenofovirdisoproxil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver måleske giver ét gram granulat, som indeholder 33 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder mannitol.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 g granulat.

Anvendes med den leverede måleske.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/01/200/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Viread granulat [kun på den ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [kun på den ydre emballage]

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}  
[kun på den ydre emballage]

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Viread 123 mg filmovertrukne tabletter tenofovirdisoproxil

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden Deres barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg Deres barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Deres barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som Deres barn har.
- Kontakt Deres barns læge eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller Deres barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før Deres barn begynder at tage Viread
3. Sådan skal Deres barn tage Viread
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Viread indeholder det aktive stof *tenofovirdisoproxil*. Dette aktive stof er en form for medicin, der kaldes *antiretroviral* eller antiviral medicin, som anvendes til behandling af enten hiv- eller HBV-infektion eller begge dele. Tenofovir er en såkaldt *nukleotid reverse transkriptase hæmmer*, generelt kaldet en NRTI. Tenofovir virker ved at gribe ind i den måde, som et enzym normalt arbejder på, og som er nødvendige, for at virus kan formere sig (ved hiv hedder enzymet *reverse transkriptase*, ved hepatitis B hedder det *dna-polymerase*). Viread bør altid anvendes i kombination med anden medicin for at behandle en hiv-infektion.

**Viread 123 mg tabletter anvendes til behandling af infektion med hiv (humant immundefektvirus).**

Viread 123 mg tabletter anvendes til børn. De er kun egnede til:

- **børn i alderen 6 til under 12 år**
- **som vejer mellem 17 kg og under 22 kg**
- **som allerede er blevet behandlet** med anden hiv-medicin, der ikke længere er helt effektivt på grund af udvikling af resistens, eller der forårsagede bivirkninger.

**Viread 123 mg tabletter anvendes også til behandling af kronisk hepatitis B, som er en infektion med HBV (hepatitis B-virus).**

Viread 123 mg tabletter anvendes til børn. De er kun egnede til:

- **børn i alderen 6 til under 12 år**
- **som vejer mellem 17 kg og under 22 kg**

Deres barn behøver ikke at have hiv for at blive behandlet med Viread for HBV.

Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion. Mens Deres barn tager Viread, kan Deres barn stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion. Deres barn kan også smitte med HBV, så det er vigtigt at tage forholdsregler for at undgå at smitte andre.

## 2. Det skal De vide, før Deres barn begynder at tage Viread

### Giv ikke Viread

- **Hvis Deres barn er allergisk** over for tenofovir, tenofovirdisoproxil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Viread angivet i punkt 6.

→ Hvis dette gælder for Deres barn, **skal De omgående fortælle Deres barns læge det og lade være med at give Viread.**

### Advarsler og forsigtighedsregler

- Til hiv er Viread 123 mg tabletter kun egnede **til børn, der allerede er blevet behandlet** med anden hiv-medicin, der ikke længere er helt effektivt på grund af udvikling af resistens, eller der forårsagede bivirkninger.
- **Tjek Deres barns alder og vægt** for at se, om Viread 123 mg tabletter er egnede, se *Børn og unge*.

Viread nedsætter ikke risikoen for at smitte andre med HBV ved seksuel kontakt eller via inficeret blod. De skal fortsætte med at tage forholdsregler for at undgå dette.

Kontakt Deres barns læge eller apotekspersonalet, før De giver Viread.

- **Hvis Deres barn tidligere har haft nyresygdomme, eller hvis undersøgelser har vist, at Deres barn har nyreproblemer, eller hvis Deres barn er diagnosticeret med lidelser, der kan øge risikoen for nyresygdomme.** Viread bør ikke gives til børn med eksisterende nyreproblemer. Viread kan have indvirkning på Deres barns nyrer under behandlingen. Før Deres barn påbegynder behandlingen, kan Deres barns læge bestille blodprøver for at bedømme Deres barns nyrefunktion. Deres barns læge kan også bestille blodprøver under behandlingen for at overvåge, hvordan Deres barns nyrer fungerer.

Viread tages normalt ikke sammen med anden medicin, som kan skade Deres barns nyrer (se *Brug af anden medicin sammen med Viread*). Hvis dette ikke kan undgås, vil Deres barns læge overvåge Deres barns nyrefunktion en gang om ugen.

- **Hvis Deres barn lider af osteoporose,** tidligere har haft knoglefrakturer eller har problemer med sine knogler.

Knogleproblemer (som viser sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter og nogle gange resulterer i knoglebrud) kan også forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler) (se pkt. 4, *Bivirkninger*). Fortæl Deres barns læge, hvis Deres barn har knoglesmerter eller brud.

Tenofovirdisoproxil kan også forårsage tab af knoglemasse. Det mest udprægede knogletab blev set i kliniske studier, hvor patienter blev behandlet med tenofovirdisoproxil i kombination med en boostet proteasehæmmer.

Tenofovirdisoproxils virkning på langsigtet knoglesundhed og fremtidig risiko for brud hos voksne og pædiatriske patienter er uvis.

Nogle voksne hiv-patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: varigheden af kombinationsbehandlingen, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug,

alvorligt nedsat immunforsvar samt (over-)vægt (højere Body Mass Index (BMI)). Tegn på knoglenekrose er: stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofter, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær. Hvis De bemærker et eller flere af disse symptomer, skal De fortælle det til Deres barns læge.

- **Tal med Deres barns læge, hvis Deres barn tidligere har haft en leversygdom, herunder gulsot (hepatitis).** Patienter, som har en leversygdom, inklusive kronisk hepatitis B eller C, og som behandles med antiretroviral medicin, har en forhøjet risiko for at få alvorlige bivirkninger i leveren, som kan være livsfarlige. Hvis Deres barn har en hepatitis B-infektion, vil Deres barns læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for barnet. Hvis Deres barn tidligere har haft en leversygdom eller en kronisk hepatitis B-infektion, vil Deres barns læge muligvis tage blodprøver for at overvåge barnets leverfunktion.
- **Vær opmærksom på infektioner.** Hvis Deres barn har en fremskreden hiv-infektion (aids) og har en infektion, kan barnet udvikle symptomer på infektion og betændelse eller opleve en forværring af symptomerne på en eksisterende infektion, når behandlingen med Viread påbegyndes. Disse symptomer kan være tegn på, at kroppens forbedrede immunforsvar bekæmper infektionen. Hold øje med tegn på betændelse eller infektion i tiden lige efter, Deres barn begynder at tage Viread. Hvis De bemærker tegn på betændelse eller infektion, **skal De omgående fortælle Deres barns læge det.**

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter Deres Barn er begyndt at tage medicin til behandling af sin hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, Deres barn er påbegyndt behandling. De skal straks informere Deres barns læge for at få den nødvendige behandling, hvis De bemærker, at Deres barn har symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

## Børn og unge

Viread 123 mg tabletter er **kun egnede** til:

- **Hiv 1-inficerede børn i alderen 6 til under 12 år, som vejer mellem 17 kg og under 22 kg, som allerede er blevet behandlet** med anden hiv-medicin, der ikke længere er helt effektivt på grund af udvikling af resistens, eller der forårsagede bivirkninger.
- **HBV-inficerede børn i alderen 6 til under 12 år, som vejer mellem 17 kg og under 22 kg**

Viread 123 mg tabletter er **ikke** egnede til følgende grupper:

- **Ikke til børn, som vejer under 17 kg eller 22 kg og derover.** Kontakt Deres barns læge, hvis Deres barn vejer mere eller mindre end den tilladte vægt.
- **Ikke til børn og unge under 6 år eller 12 år og derover.**

Se pkt. 3, *Sådan skal Deres barn tage Viread*, for dosering.

## Brug af anden medicin sammen med Viread

Fortæl altid Deres barns læge eller apotekspersonalet, hvis barnet tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

- **De skal fortsætte med at give Deres barn al medicin mod hiv-infektion**, som er ordineret af Deres barns læge, når barnet påbegynder behandlingen med Viread, hvis barnet har både HBV og hiv.
- **Giv ikke Viread**, hvis Deres barn allerede tager anden medicin, der indeholder tenofoviridisoproxil eller tenofovirafenamid. Giv ikke Viread sammen med medicin, der indeholder adefovirdipivoxil (medicin, der anvendes til at behandle kronisk hepatitis B).



- **Det er meget vigtigt at fortælle Deres barns læge det, hvis Deres barn tager anden medicin, som kan skade barnets nyrer.**

Det kan f.eks. være:

- aminoglykosider, pentamidin eller vancomycin (mod bakteriel infektion),
  - amphotericin B (mod svampeinfektion),
  - foscarnet, ganciclovir eller cidofovir (mod virusinfektion),
  - interleukin-2 (til behandling af kræft),
  - adefovirdipivoxil (mod HBV),
  - tacrolimus (for undertrykkelse af immunsystemet),
  - non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er, til at lindre knogle- eller muskelsmerter).
- **Anden medicin, som indeholder didanosin (mod hiv-infektion):** Hvis Deres barn tager Viread sammen med anden antiviral medicin, som indeholder didanosin, kan det øge indholdet af didanosin i blodet og reducere CD4-celletallet. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen og laktatacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der somme tider har medført dødsfald, når medicin, der indeholder tenofovirdisoproxil og didanosin, blev indtaget samtidigt. Deres barns læge vil nøje tage stilling til, om det er nødvendigt at behandle Deres barn med kombinationer af tenofovir og didanosin.
  - **Det er også vigtigt at fortælle Deres læge det, hvis Deres barn får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir til behandling af hepatitis C-infektion.**

### Brug af Viread sammen med mad og drikke

Giv Viread sammen med mad (for eksempel et måltid eller et mellemmåltid).

### Graviditet og amning

Hvis Deres barn er gravid eller ammer, har mistanke om, at hun er gravid, skal De spørge Deres barns læge eller apotekspersonalet til råds, før De giver dette lægemiddel.

- **Hvis Deres barn har taget Viread** under barnets graviditet, kan Deres barns læge anmode om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge babyens udvikling. For de børn, hvis mødre har taget medicin som Viread (NRTI'er) i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod virus risikoen ved bivirkningerne.
- Hvis Deres barn har HBV, og hendes barn er blevet behandlet for at forebygge overførslen af hepatitis B ved fødslen, kan Deres barn amme spædbarnet, men tal først med Deres barns læge for at få flere oplysninger.
- Amning anbefales ikke hos mødre, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis Deres barn ammes eller påtænker at skulle ammes, bør De **drøfte det med Deres barns lægen hurtigst muligt.**

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Viread kan forårsage svimmelhed. Hvis Deres barn bliver svimmel, når barnet tager Viread, må barnet **ikke føre motorkøretøj eller cykle** og arbejde med værktøj eller maskiner.

### **Viread indeholder laktose**

**Tal med Deres barns læge, før De giver Deres barn Viread.** Kontakt Deres barns læge, før Deres barn får dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at Deres barn ikke tåler visse sukkerarter.

### **Viread indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal Deres barn tage Viread**

**Deres barn skal altid tage lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning.** Er De i tvivl, så spørg Deres barns læge eller apotekspersonalet.

### **Den anbefalede dosis er:**

- **Børn i alderen 6 til under 12 år, som vejer mellem 17 kg og under 22 kg**  
1 tablet en gang dagligt med mad (for eksempel et måltid eller et mellemmåltid).

Deres barns læge vil holde øje med barnets vægt.

**Deres barn skal altid tage den dosis, Deres barns læge har anbefalet** for at sikre, at medicinen er så effektiv som muligt og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis, medmindre De har fået besked på det af Deres barns læge.

Til hiv vil Deres barns læge ordinere Viread med anden antiretroviral medicin.

De bedes læse indlægssedlerne til den anden retrovirale medicin, som Deres barn behandles med, for at få vejledning i at indtage medicinen korrekt.

### **Hvis Deres barn har taget for meget Viread**

Hvis Deres barn ved et uheld tager for mange Viread-tabletter, kan barnet have en øget risiko for mulige bivirkninger af denne medicin (se pkt. 4, *Bivirkninger*). Kontakt Deres barns læge eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletbeholderen med, så De let kan vise, hvad Deres barn har taget.

### **Hvis Deres barn har glemt at tage Viread**

Det er vigtigt, at Deres barn husker at tage hver dosis af Viread. Hvis Deres barn har glemt en dosis, skal De finde ud af, hvor lang tid der er gået, siden barnet skulle have taget den.

- **Hvis det er mindre end 12 timer** efter, dosis normalt tages, skal barnet tage den så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis på det normale tidspunkt.
- **Hvis det er mere end 12 timer** siden Deres barn skulle have taget den, skal Deres barn ikke tage den glemte dosis. Vent og giv den næste dosis på det normale tidspunkt. De må ikke give en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

**Hvis Deres barn kaster op mindre end en time efter, at barnet har taget Viread,** skal De give Deres barn en ny tablet. Deres barn behøver ikke tage en ny tablet, hvis Deres barn kaster op mere end en time efter, at barnet tog Viread-tabletten.

## Hvis Deres barn holder op med at tage Viread

Deres barn må ikke holde op med at tage Viread, medmindre Deres barns læge har anbefalet det. Ophør med Viread kan nedsætte virkningen af den behandling, som Deres barns læge har anbefalet.

**Hvis Deres barn har hepatitis B eller hiv og hepatitis B samtidigt (samtidig infektion)**, er det meget vigtigt, at Deres barn ikke ophører med behandlingen med Viread uden først at tale med Deres barns læge. Nogle patienter har symptomer på, eller deres blodprøver viser, at deres hepatitis er blevet forværret efter ophør med behandlingen med Viread. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose bør behandlingen ikke ophøre, da det hos nogle patienter kan medføre forværring af barnets hepatitis.

- Tal med Deres barns læge, før Deres barn holder op med at tage Viread, uanset årsagen, især hvis Deres barn oplever bivirkninger eller har en anden sygdom.
- Bemærker De nogle nye eller usædvanlige symptomer efter Deres barn ophører med behandlingen, skal De omgående oplyse Deres barns læge herom, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.
- Kontakt Deres barns læge, før Deres barn igen begynder at tage Viread tabletter.

Spørg barnets læge eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Deres barns læge vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### Alvorlige bivirkninger: Kontakt Deres barns læge omgående

- **Laktacidose** (overskud af mælkesyre i blodet) er en **sjælden** (kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 personer), men alvorlig bivirkning, som kan være dødelig. Følgende bivirkninger kan være tegn på laktacidose:
  - dyb, hurtig vejrtrækning
  - døsighed
  - kvalme, opkastning og mavesmerter

→ Hvis De tror, at Deres barn har **laktacidose**, skal De omgående kontakte Deres barns læge.

### Andre alvorlige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (kan opstå hos op til 1 ud af 100 personer):

- **mavesmerter** på grund af betændelse i bugspytkirtlen
- beskadigelse af celler i nyrerne (de tubulære celler)

Følgende bivirkninger er **sjældne** (kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- nyrebetændelse, **udskillelse af store mængder urin og en fornemmelse af at være tørstig**
- **ændringer i Deres barns urin og rygsmærter** på grund af nyreproblemer, inklusive nyresvigt
- kalktab fra knoglerne (med **knoglesmerter**; kan nogle gange resultere i knoglebrud), som kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler)
- **fedtlever**

→ Hvis De tror, at Deres barn har nogle af disse alvorlige bivirkninger, skal De kontakte Deres barns læge.

### Hyppigste bivirkninger

Følgende bivirkninger er **meget almindelige** (kan opstå hos mere end 10 ud af 100 patienter):

- diarré, opkastning, kvalme, svimmelhed, udslæt, svaghedsfølelse

*Prøver kan også vise:*

- fald i fosfat i blodet

### Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er **almindelige** (kan opstå hos op til 1 ud af 10 personer):

- afgang af tarmluft (flatulens), tab af knoglemasse

*Prøver kan også vise:*

- problemer med lever

Følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (kan opstå hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- nedbrydning af muskelvæv, smerter eller svaghed i musklerne

*Prøver kan også vise:*

- fald i blodets kaliumniveau
- øgning i blodets kreatininniveau
- problemer med bugspytkirtlen

Nedbrydning af muskelvæv, kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter; kan nogle gange resultere i knoglebrud), muskelsmerter, muskelsvaghed og fald i blodets kalium- og fosfatniveau kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler).

Følgende bivirkninger er **sjældne** (kan opstå hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- mavesmerter på grund af betændelse i leveren
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg

## Indberetning af bivirkninger

**Hvis Deres barn oplever bivirkninger, bør De tale med Deres barns læge eller apotekspersonalet.** Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og pakningen efter (Exp). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Viread indeholder

- **Aktivt stof:** tenofovir. Hver Viread-tablet indeholder 123 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).
- **Øvrige indholdsstoffer:** mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), stivelse, prægelatineret, croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat og magnesiumstearat (E572), som udgør selve tablet-kernen og lactosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioxid (E171) og glyceroltriacetat (E1518), som danner det lag, som tabletten er overtrukket med. Se pkt. 2 „Viread indeholder laktose“.

### Udseende og pakningsstørrelser

Viread 123 mg filmovertrukne tabletter er hvide, trekantede, filmovertrukne tabletter, der måler 8,5 mm i diameter og er præget med „GSI“ på den ene side og „150“ på den anden side. Viread 123 mg filmovertrukne tabletter leveres i tabletbeholdere, der indeholder 30 tabletter. Hver tabletbeholder indeholder silicagel-tørremiddel, der skal blive i tabletbeholderen, for at beskytte tabletterne. Silicagel-tørremidlet er i et separat brev eller en separat beholder og må ikke sluges.

Fås i pakninger, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter eller 3 tabletbeholdere a 30 filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:  
Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

Fremstiller:  
Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

**Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

**Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 262 8702

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

De kan finde yderligere oplysninger om Viread på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Viread 163 mg filmovertrukne tabletter tenofovirdisoproxil

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden Deres barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg Deres barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Deres barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som Deres barn har.
- Kontakt Deres barns læge eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller Deres barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før Deres barn begynder at tage Viread
3. Sådan skal Deres barn tage Viread
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Viread indeholder det aktive stof *tenofovirdisoproxil*. Dette aktive stof er en form for medicin, der kaldes *antiretroviral* eller antiviral medicin, som anvendes til behandling af enten hiv- eller HBV-infektion eller begge dele. Tenofovir er en såkaldt *nukleotid reverse transkriptase hæmmer*, generelt kaldet en NRTI. Tenofovir virker ved at gribe ind i den måde, som et enzym normalt arbejder på, og som er nødvendige, for at virus kan formere sig (ved hiv hedder enzymet *reverse transkriptase*, ved hepatitis B hedder det *dna-polymerase*). Viread bør altid anvendes i kombination med anden medicin for at behandle en hiv-infektion.

**Viread 163 mg tabletter anvendes til behandling af infektion med hiv (humant immundefektvirus).**

Viread 163 mg tabletter anvendes til børn. De er kun egnede til:

- **børn i alderen 6 til under 12 år**
- **som vejer mellem 22 kg og under 28 kg**
- **som allerede er blevet behandlet** med anden hiv-medicin, der ikke længere er helt effektivt på grund af udvikling af resistens, eller der forårsagede bivirkninger.

**Viread 163 mg tabletter anvendes også til behandling af kronisk hepatitis B, som er en infektion med HBV (hepatitis B-virus).**

Viread 163 mg tabletter anvendes til børn. De er kun egnede til:

- **børn i alderen 6 til under 12 år**
- **som vejer mellem 22 kg og under 28 kg**

Deres barn behøver ikke at have hiv for at blive behandlet med Viread for HBV.

Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion. Mens Deres barn tager Viread, kan Deres barn stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion. Deres barn kan også smitte med HBV, så det er vigtigt at tage forholdsregler for at undgå at smitte andre.



## 2. Det skal De vide, før Deres barn begynder at tage Viread

### Giv ikke Viread

- **Hvis Deres barn er allergisk** over for tenofovir, tenofovirdisoproxil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Viread angivet i punkt 6.

→ Hvis dette gælder for Deres barn, **skal De omgående fortælle Deres barns læge det og lade være med at give Viread.**

### Advarsler og forsigtighedsregler

- Til hiv er Viread 163 mg tabletter kun egnede **til børn, der allerede er blevet behandlet** med anden hiv-medicin, der ikke længere er helt effektivt på grund af udvikling af resistens, eller der forårsagede bivirkninger.
- **Tjek Deres barns alder og vægt** for at se, om Viread 163 mg tabletter er egnede, se *Børn og unge*.

Viread nedsætter ikke risikoen for at smitte andre med HBV ved seksuel kontakt eller via inficeret blod. De skal fortsætte med at tage forholdsregler for at undgå dette.

Kontakt Deres barns læge eller apotekspersonalet, før De giver Viread.

- **Hvis Deres barn tidligere har haft nyresygdomme, eller hvis undersøgelser har vist, at Deres barn har nyreproblemer, eller hvis Deres barn er diagnosticeret med lidelser, der kan øge risikoen for nyresygdomme.** Viread bør ikke gives til børn med eksisterende nyreproblemer. Viread kan have indvirkning på Deres barns nyrer under behandlingen. Før Deres barn påbegynder behandlingen, kan Deres barns læge bestille blodprøver for at bedømme Deres barns nyrefunktion. Deres barns læge kan også bestille blodprøver under behandlingen for at overvåge, hvordan Deres barns nyrer fungerer.

Viread tages normalt ikke sammen med anden medicin, som kan skade Deres barns nyrer (se *Brug af anden medicin sammen med Viread*). Hvis dette ikke kan undgås, vil Deres barns læge overvåge Deres barns nyrefunktion en gang om ugen.

**Hvis Deres barn lider af osteoporose,** tidligere har haft knoglefrakturer eller har problemer med sine knogler.

Knogleproblemer (som viser sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter og nogle gange resulterer i knoglebrud) kan også forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler) (se pkt. 4, *Bivirkninger*). Fortæl Deres barns læge, hvis Deres barn har knoglesmerter eller brud.

Tenofovirdisoproxil kan også forårsage tab af knoglemasse. Det mest udprægede knogletab blev set i kliniske studier, hvor patienter blev behandlet med tenofovirdisoproxil i kombination med en boostet proteasehæmmer.

Tenofovirdisoproxils virkning på langsigtet knoglesundhed og fremtidig risiko for brud hos voksne og pædiatriske patienter er uvis.

Nogle voksne hiv-patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: varigheden af kombinationsbehandlingen, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug,

alvorligt nedsat immunforsvar samt (over-)vægt (højere Body Mass Index (BMI)). Tegn på knoglenekrose er: stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofter, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær. Hvis De bemærker et eller flere af disse symptomer, skal De fortælle det til Deres barns læge.

- **Tal med Deres barns læge, hvis Deres barn tidligere har haft en leversygdom, herunder gulsot (hepatitis).** Patienter, som har en leversygdom, inklusive kronisk hepatitis B eller C, og som behandles med antiretroviral medicin, har en forhøjet risiko for at få alvorlige bivirkninger i leveren, som kan være livsfarlige. Hvis Deres barn har en hepatitis B-infektion, vil Deres barns læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for barnet. Hvis Deres barn tidligere har haft en leversygdom eller en kronisk hepatitis B-infektion, vil Deres barns læge muligvis tage blodprøver for at overvåge barnets leverfunktion.
- **Vær opmærksom på infektioner.** Hvis Deres barn har en fremskreden hiv-infektion (aids) og har en infektion, kan barnet udvikle symptomer på infektion og betændelse eller opleve en forværring af symptomerne på en eksisterende infektion, når behandlingen med Viread påbegyndes. Disse symptomer kan være tegn på, at kroppens forbedrede immunforsvar bekæmper infektionen. Hold øje med tegn på betændelse eller infektion i tiden lige efter, Deres barn begynder at tage Viread. Hvis De bemærker tegn på betændelse eller infektion, **skal De omgående fortælle Deres barns læge det.**

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter Deres Barn er begyndt at tage medicin til behandling af sin hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, Deres barn er påbegyndt behandling. De skal straks informere Deres barns læge for at få den nødvendige behandling, hvis De bemærker, at Deres barn har symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

## Børn og unge

Viread 163 mg tabletter er **kun egnede** til:

- **Hiv 1-inficerede børn i alderen 6 til under 12 år, som vejer mellem 22 kg og under 28 kg, som allerede er blevet behandlet** med anden hiv-medicin, der ikke længere er helt effektivt på grund af udvikling af resistens, eller der forårsagede bivirkninger.
- **HBV-inficerede børn i alderen 6 til under 12 år, som vejer mellem 22 kg og under 28 kg**

Viread 163 mg tabletter er **ikke** egnede til følgende grupper:

- **Ikke til børn, som vejer under 22 kg eller 28 kg og derover.** Kontakt Deres barns læge, hvis Deres barn vejer mere eller mindre end den tilladte vægt.
- **Ikke til børn og unge under 6 år eller 12 år og derover.**

Se pkt. 3, *Sådan skal Deres barn tage Viread*, for dosering.

## Brug af anden medicin sammen med Viread

Fortæl altid Deres barns læge eller apotekspersonalet, hvis barnet tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

- **De skal fortsætte med at give Deres barn al medicin mod hiv-infektion**, som er ordineret af Deres barns læge, når barnet påbegynder behandlingen med Viread, hvis barnet har både HBV og hiv.
- **Giv ikke Viread**, hvis Deres barn allerede tager anden medicin, der indeholder tenofoviridisoproxil eller tenofovirafenamid. Giv ikke Viread sammen med medicin, der indeholder adefovirdipivoxil (medicin, der anvendes til at behandle kronisk hepatitis B).

- **Det er meget vigtigt at fortælle Deres barns læge det, hvis Deres barn tager anden medicin, som kan skade barnets nyrer.**

Det kan f.eks. være:

- aminoglykosider, pentamidin eller vancomycin (mod bakteriel infektion),
  - amphotericin B (mod svampeinfektion),
  - foscarnet, ganciclovir eller cidofovir (mod virusinfektion),
  - interleukin-2 (til behandling af kræft),
  - adefovirdipivoxil (mod HBV),
  - tacrolimus (for undertrykkelse af immunsystemet),
  - non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er, til at lindre knogle- eller muskelsmerter).
- **Anden medicin, som indeholder didanosin (mod hiv-infektion):** Hvis Deres barn tager Viread sammen med anden antiviral medicin, som indeholder didanosin, kan det øge indholdet af didanosin i blodet og reducere CD4-celletallet. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen og laktatacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der somme tider har medført dødsfald, når medicin, der indeholder tenofoviridisoproxil og didanosin, blev indtaget samtidigt. Deres barns læge vil nøje tage stilling til, om det er nødvendigt at behandle Deres barn med kombinationer af tenofovir og didanosin.
  - **Det er også vigtigt at fortælle Deres barns læge det, hvis Deres barn får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir til behandling af hepatitis C-infektion.**

### Brug af Viread sammen med mad og drikke

Giv Viread sammen med mad (for eksempel et måltid eller et mellemmåltid).

### Graviditet og amning

Hvis Deres barn er gravid eller ammer, har mistanke om, at hun er gravid, skal De spørge Deres barns læge eller apotekspersonalet til råds, før De giver dette lægemiddel.

- **Hvis Deres barn har taget Viread** under barnets graviditet, kan Deres barns læge anmode om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge babyens udvikling. For de børn, hvis mødre har taget medicin som Viread (NRTI'er) i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod virus risikoen ved bivirkningerne.
- Hvis Deres barn har HBV, og hendes barn er blevet behandlet for at forebygge overførslen af hepatitis B ved fødslen, kan Deres barn amme spædbarnet, men tal først med Deres barns læge for at få flere oplysninger.
- Amning anbefales ikke hos mødre, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis Deres barn ammes eller påtænker at skulle ammes, bør De **drøfte det med Deres barns lægen hurtigst muligt.**

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Viread kan forårsage svimmelhed. Hvis Deres barn bliver svimmel, når barnet tager Viread, må barnet **ikke føre motorkøretøj eller cykle** og arbejde med værktøj eller maskiner.

### Viread indeholder laktose

**Tal med Deres barns læge, før De giver Deres barn Viread.** Kontakt Deres barns læge, før Deres barn får dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at Deres barn ikke tåler visse sukkerarter.

### Viread indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### 3. Sådan skal Deres barn tage Viread

**Deres barn skal altid tage lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning.** Er De i tvivl, så spørg Deres barns læge eller apotekspersonalet.

**Den anbefalede dosis er:**

- **Børn i alderen 6 til under 12 år, som vejer mellem 22 kg og under 28 kg**  
1 tablet en gang dagligt med mad (for eksempel et måltid eller et mellemmåltid).

Deres barns læge vil holde øje med barnets vægt.

**Deres barn skal altid tage den dosis, Deres barns læge har anbefalet** for at sikre, at medicinen er så effektiv som muligt og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis, medmindre De har fået besked på det af Deres barns læge.

Til hiv vil Deres barns læge ordinere Viread med anden antiretroviral medicin.

De bedes læse indlægssedlerne til den anden retrovirale medicin, som Deres barn behandles med, for at få vejledning i at indtage medicinen korrekt.

### Hvis Deres barn har taget for meget Viread

Hvis Deres barn ved et uheld tager for mange Viread-tabletter, kan barnet have en øget risiko for mulige bivirkninger af denne medicin (se pkt. 4, *Bivirkninger*). Kontakt Deres barns læge eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletbeholderen med, så De let kan vise, hvad Deres barn har taget.

### Hvis Deres barn har glemt at tage Viread

Det er vigtigt, at Deres barn husker at tage hver dosis af Viread. Hvis Deres barn har glemt en dosis, skal De finde ud af, hvor lang tid der er gået, siden barnet skulle have taget den.

- **Hvis det er mindre end 12 timer** efter, dosis normalt tages, skal barnet tage den så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis på det normale tidspunkt.
- **Hvis det er mere end 12 timer** siden Deres barn skulle have taget den, skal Deres barn ikke tage den glemte dosis. Vent og giv den næste dosis på det normale tidspunkt. De må ikke give en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

**Hvis Deres barn kaster op mindre end en time efter, at barnet har taget Viread**, skal De give Deres barn en ny tablet. Deres barn behøver ikke tage en ny tablet, hvis Deres barn kaster op mere end en time efter, at barnet tog Viread-tabletten.

### Hvis Deres barn holder op med at tage Viread

Deres barn må ikke holde op med at tage Viread, medmindre Deres barns læge har anbefalet det. Ophør med Viread kan nedsætte virkningen af den behandling, som Deres barns læge har anbefalet.

**Hvis Deres barn har hepatitis B eller både hiv og hepatitis B samtidigt (samtidig infektion)**, er det meget vigtigt, at Deres barn ikke ophører med behandlingen med Viread uden først at tale med

Deres barns læge. Nogle patienter har symptomer på, eller deres blodprøver viser, at deres hepatitis er blevet forværret efter ophør med behandlingen med Viread. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose bør behandlingen ikke ophøre, da det hos nogle patienter kan medføre forværring af barnets hepatitis.

- Tal med Deres barns læge, før Deres barn holder op med at tage Viread, uanset årsagen, især hvis Deres barn oplever bivirkninger eller har en anden sygdom.
- Bemærk De nogle nye eller usædvanlige symptomer efter Deres barn ophører med behandlingen, skal De omgående oplyse Deres barns læge herom, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.
- Kontakt Deres barns læge, før Deres barn igen begynder at tage Viread tabletter.

Spørg barnets læge eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Deres barns læge vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

##### Alvorlige bivirkninger: Kontakt Deres barns læge omgående

- **Laktatacidose** (overskud af mælkesyre i blodet) er en **sjælden** (kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 personer), men alvorlig bivirkning, som kan være dødelig. Følgende bivirkninger kan være tegn på laktatacidose:
  - dyb, hurtig vejrtrækning
  - døsighed
  - kvalme, opkastning og mavesmerter

→ Hvis De tror, at Deres barn har **laktatacidose**, skal De omgående kontakte Deres barns læge.

##### Andre alvorlige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (kan opstå hos op til 1 ud af 100 personer):

- **mavesmerter** på grund af betændelse i bugspytkirtlen
- beskadigelse af celler i nyrerne (de tubulære celler)

Følgende bivirkninger er **sjældne** (kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- nyrebetændelse, **udskillelse af store mængder urin og en fornemmelse af at være tørstig**
- **ændringer i Deres barns urin og rygsmerter** på grund af nyreproblemer, inklusive nyresvigt
- kalktab fra knoglerne (med **knoglesmerter**; kan nogle gange resultere i knoglebrud), som kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler)

- **fedtlever**

→ Hvis De tror, at Deres barn har nogle af disse alvorlige bivirkninger, skal De kontakte Deres barns læge.

### Hyppigste bivirkninger

Følgende bivirkninger er **meget almindelige** (kan opstå hos mere end 10 ud af 100 patienter):

- diarré, opkastning, kvalme, svimmelhed, udslæt, svaghedsfølelse

*Prøver kan også vise:*

- fald i fosfat i blodet

### Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er **almindelige** (kan opstå hos op til 1 ud af 10 personer):

- afgang af tarmluft (flatulens), tab af knoglemasse

*Prøver kan også vise:*

- problemer med lever

Følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (kan opstå hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- nedbrydning af muskelvæv, smerter eller svaghed i musklerne

*Prøver kan også vise:*

- fald i blodets kaliumniveau
- øgning i blodets kreatininniveau
- problemer med bugspytkirtlen

Nedbrydning af muskelvæv, kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter; kan nogle gange resultere i knoglebrud), muskelsmerter, muskelsvaghed og fald i blodets kalium- og fosfatniveau kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler).

Følgende bivirkninger er **sjældne** (kan opstå hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- mavesmerter på grund af betændelse i leveren
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg

### Indberetning af bivirkninger

**Hvis Deres barn oplever bivirkninger, bør De tale med Deres barns læge eller apotekspersonalet.** Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og pakningen efter (Exp). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Viread indeholder

- **Aktivt stof:** tenofovir. Hver Viread-tablet indeholder 163 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).
- **Øvrige indholdsstoffer:** mikrokrySTALLINSK cellulose (E460), stivelse, prægelatineret, croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat og magnesiumstearat (E572), som udgør selve tabletkernen og lactosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioxid (E171) og glyceroltriacetat (E1518), som danner det lag, som tabletten er overtrukket med. Se pkt. 2 „Viread indeholder laktose“.

### Udseende og pakningsstørrelser

Viread 163 mg filmovertrukne tabletter er hvide, runde, filmovertrukne tabletter, der måler 10,7 mm i diameter, præget med „GSI“ på den ene side og „200“ på den anden side. Viread 163 mg filmovertrukne tabletter leveres i tabletbeholdere, der indeholder 30 tabletter. Hver tabletbeholder indeholder silicagel-tørremiddel, der skal blive i tabletbeholderen, for at beskytte dine tabletter. Silicagel-tørremidlet er i et separat brev eller en separat beholder og må ikke sluges.

Fås i pakninger, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter eller 3 tabletbeholdere a 30 filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

Fremstiller:

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

**Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849



**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

De kan finde yderligere oplysninger om Viread på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Viread 204 mg filmovertrukne tabletter tenofovirdisoproxil

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden Deres barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg Deres barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Deres barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som Deres barn har.
- Kontakt Deres barns læge eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller Deres barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før Deres barn begynder at tage Viread
3. Sådan skal Deres barn tage Viread
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Viread indeholder det aktive stof *tenofovirdisoproxil*. Dette aktive stof er en form for medicin, der kaldes *antiretroviral* eller antiviral medicin, som anvendes til behandling af enten hiv- eller HBV-infektion eller begge dele. Tenofovir er en såkaldt *nukleotid reverse transkriptase hæmmer*, generelt kaldet en NRTI. Tenofovir virker ved at gribe ind i den måde, som et enzym normalt arbejder på, og som er nødvendig, for at virus kan formere sig (ved hiv hedder enzymet *reverse transkriptase*, ved hepatitis B hedder det *dna-polymerase*). Viread bør altid anvendes i kombination med anden medicin for at behandle en hiv-infektion.

**Viread 204 mg tabletter anvendes til behandling af infektion med hiv (humant immundefektvirus).**

Viread 204 mg tabletter anvendes til børn. De er kun egnede til:

- **børn i alderen 6 til under 12 år**
- **som vejer mellem 28 kg og under 35 kg**
- **som allerede er blevet behandlet** med anden hiv-medicin, der ikke længere er helt effektivt på grund af udvikling af resistens, eller der forårsagede bivirkninger.

**Viread 204 mg tabletter anvendes også til behandling af kronisk hepatitis B, som er en infektion med HBV (hepatitis B-virus).**

Viread 204 mg tabletter anvendes til børn. De er kun egnede til:

- **børn i alderen 6 til under 12 år**
- **som vejer mellem 28 kg og under 35 kg**

Deres barn behøver ikke at have hiv for at blive behandlet med Viread for HBV.

Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion. Mens Deres barn tager Viread, kan Deres barn stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion. Deres barn kan også smitte med HBV, så det er vigtigt at tage forholdsregler for at undgå at smitte andre.

## 2. Det skal De vide, før Deres barn begynder at tage Viread

### Giv ikke Viread

- **Hvis Deres barn er allergisk** over for tenofovir, tenofovirdisoproxil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Viread angivet i punkt 6.

→ Hvis dette gælder for Deres barn, **skal De omgående fortælle Deres barns læge det og lade være med at give Viread.**

### Advarsler og forsigtighedsregler

- Til hiv er Viread 204 mg tabletter kun egnede **til børn, der allerede er blevet behandlet** med anden hiv-medicin, der ikke længere er helt effektivt på grund af udvikling af resistens, eller der forårsagede bivirkninger.
- **Tjek Deres barns alder og vægt** for at se, om Viread 204 mg tabletter er egnede, se *Børn og unge*.

Viread nedsætter ikke risikoen for at smitte andre med HBV ved seksuel kontakt eller via inficeret blod. De skal fortsætte med at tage forholdsregler for at undgå dette.

Kontakt Deres barns læge eller apotekspersonalet, før De giver Viread.

- **Hvis Deres barn tidligere har haft nyresygdomme, eller hvis undersøgelser har vist, at Deres barn har nyreproblemer, eller hvis Deres barn er diagnosticeret med lidelser, der kan øge risikoen for nyresygdomme.** Viread bør ikke gives til børn med eksisterende nyreproblemer. Viread kan have indvirkning på Deres barns nyrer under behandlingen. Før Deres barn påbegynder behandlingen, kan Deres barns læge bestille blodprøver for at bedømme Deres barns nyrefunktion. Deres barns læge kan også bestille blodprøver under behandlingen for at overvåge, hvordan Deres barns nyrer fungerer.

Viread tages normalt ikke sammen med anden medicin, som kan skade Deres barns nyrer (se *Brug af anden medicin sammen med Viread*). Hvis dette ikke kan undgås, vil Deres barns læge overvåge Deres barns nyrefunktion en gang om ugen.

- **Hvis Deres barn lider af osteoporose,** tidligere har haft knoglefrakturer eller har problemer med sine knogler.

Knogleproblemer (som viser sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter og nogle gange resulterer i knoglebrud) kan også forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler) (se pkt. 4, *Bivirkninger*). Fortæl Deres barns læge, hvis Deres barn har knoglesmerter eller brud.

Tenofovirdisoproxil kan også forårsage tab af knoglemasse. Det mest udprægede knogletab blev set i kliniske studier, hvor patienter blev behandlet med tenofovirdisoproxil i kombination med en boostet proteasehæmmer.

Tenofovirdisoproxils virkning på langsigtet knoglesundhed og fremtidig risiko for brud hos voksne og pædiatriske patienter er uvis.

Nogle voksne hiv-patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: varigheden af kombinationsbehandlingen, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug,

alvorligt nedsat immunforsvar samt (over-)vægt (højere Body Mass Index (BMI)). Tegn på knoglenekrose er: stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær. Hvis De bemærker et eller flere af disse symptomer, skal De fortælle det til Deres barns læge.

- **Tal med Deres barns læge, hvis Deres barn tidligere har haft en leversygdom, herunder gulsot (hepatitis).** Patienter, som har en leversygdom, inklusive kronisk hepatitis B eller C, og som behandles med antiretroviral medicin, har en forhøjet risiko for at få alvorlige bivirkninger i leveren, som kan være livsfarlige. Hvis Deres barn har en hepatitis B-infektion, vil Deres barns læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for barnet. Hvis Deres barn tidligere har haft en leversygdom eller en kronisk hepatitis B-infektion, vil Deres barns læge muligvis tage blodprøver for at overvåge barnets leverfunktion.
- **Vær opmærksom på infektioner.** Hvis Deres barn har en fremskreden hiv-infektion (aids) og har en infektion, kan barnet udvikle symptomer på infektion og betændelse eller opleve en forværring af symptomerne på en eksisterende infektion, når behandlingen med Viread påbegyndes. Disse symptomer kan være tegn på, at kroppens forbedrede immunforsvar bekæmper infektionen. Hold øje med tegn på betændelse eller infektion i tiden lige efter, Deres barn begynder at tage Viread. Hvis De bemærker tegn på betændelse eller infektion, **skal De omgående fortælle Deres barns læge det.**

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter Deres Barn er begyndt at tage medicin til behandling af sin hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, Deres barn er påbegyndt behandling. De skal straks informere Deres barns læge for at få den nødvendige behandling, hvis De bemærker, at Deres barn har symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

## Børn og unge

Viread 204 mg tabletter er **kun egnede** til:

- **Hiv 1-inficerede børn i alderen 6 til under 12 år, som vejer mellem 28 kg og under 35 kg, som allerede er blevet behandlet** med anden hiv-medicin, der ikke længere er helt effektivt på grund af udvikling af resistens, eller der forårsagede bivirkninger
- **HBV-inficerede børn i alderen 6 til under 12 år, som vejer mellem 28 kg og under 35 kg**

Viread 204 mg tabletter er **ikke** egnede til følgende grupper:

- **Ikke til børn, som vejer under 28 kg eller 35 kg og derover.** Kontakt Deres barns læge, hvis Deres barn vejer mere eller mindre end den tilladte vægt.
- **Ikke til børn og unge under 6 år eller 12 år og derover.**

Se pkt. 3, *Sådan skal Deres barn tage Viread*, for dosering.

## Brug af anden medicin sammen med Viread

Fortæl altid Deres barns læge eller apotekspersonalet, hvis barnet tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

- **De skal fortsætte med at give Deres barn al medicin mod hiv-infektion**, som er ordineret af Deres barns læge, når barnet påbegynder behandlingen med Viread, hvis barnet har både HBV og hiv.
- **Giv ikke Viread**, hvis Deres barn allerede tager anden medicin, der indeholder tenofoviridisoproxil eller tenofovirafenamid. Giv ikke Viread sammen med medicin, der indeholder adefovirdipivoxil (medicin, der anvendes til at behandle kronisk hepatitis B).

- **Det er meget vigtigt at fortælle Deres barns læge det, hvis Deres barn tager anden medicin, som kan skade barnets nyrer.**

Det kan f.eks. være:

- aminoglykosider, pentamidin eller vancomycin (mod bakteriel infektion),
  - amphotericin B (mod svampeinfektion),
  - foscarnet, ganciclovir eller cidofovir (mod virusinfektion),
  - interleukin-2 (til behandling af kræft),
  - adefovirdipivoxil (mod HBV),
  - tacrolimus (for undertrykkelse af immunsystemet),
  - non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er, til at lindre knogle- eller muskelsmerter).
- **Anden medicin, som indeholder didanosin (mod hiv-infektion):** Hvis Deres barn tager Viread sammen med anden antiviral medicin, som indeholder didanosin, kan det øge indholdet af didanosin i blodet og reducere CD4-celletallet. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen og laktatacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der somme tider har medført dødsfald, når medicin, der indeholder tenofovirdisoproxil og didanosin, blev indtaget samtidigt. Deres barns læge vil nøje tage stilling til, om det er nødvendigt at behandle Deres barn med kombinationer af tenofovir og didanosin.
  - **Det er også vigtigt at fortælle Deres barns læge det, hvis Deres barn får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/vepatasvir/voxilaprevir til behandling af hepatitis C-infektion.**

### Brug af Viread sammen med mad og drikke

Giv Viread sammen med mad (for eksempel et måltid eller et mellemmåltid).

### Graviditet og amning

Hvis Deres barn er gravid eller ammer, har mistanke om, at hun er gravid, skal De spørge Deres barns læge eller apotekspersonalet til råds, før De giver dette lægemiddel.

- **Hvis Deres barn har taget Viread** under barnets graviditet, kan Deres barns læge anmode om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge babyens udvikling. For de børn, hvis mødre har taget medicin som Viread (NRTI'er) i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod virus risikoen ved bivirkningerne.
- Hvis Deres barn har HBV, og hendes barn er blevet behandlet for at forebygge overførslen af hepatitis B ved fødslen, kan Deres barn amme spædbarnet, men tal først med Deres barns læge for at få flere oplysninger.
- Amning anbefales ikke hos mødre, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis Deres barn ammes eller påtænker at skulle ammes, bør De **drøfte det med Deres barns lægen hurtigst muligt.**

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Viread kan forårsage svimmelhed. Hvis Deres barn bliver svimmel, når barnet tager Viread, må barnet **ikke føre motorkøretøj eller cykle** og arbejde med værktøj eller maskiner.

### Viread indeholder laktose

**Tal med Deres barns læge, før De giver Deres barn Viread.** Kontakt Deres barns læge, før Deres barn får dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at Deres barn ikke tåler visse sukkerarter.

### Viread indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### 3. Sådan skal Deres barn tage Viread

**Deres barn skal altid tage lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning.** Er De i tvivl, så spørg Deres barns læge eller apotekspersonalet.

**Den anbefalede dosis er:**

- **Børn i alderen 6 til under 12 år, som vejer mellem 28 kg og under 35 kg**  
1 tablet en gang dagligt med mad (for eksempel et måltid eller et mellemmåltid).

Deres barns læge vil holde øje med barnets vægt.

**Deres barn skal altid tage den dosis, Deres barns læge har anbefalet** for at sikre, at medicinen er så effektiv som muligt og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis, medmindre De har fået besked på det af Deres barns læge.

Til hiv vil Deres barns læge ordinere Viread med anden antiretroviral medicin.

De bedes læse indlægssedlerne til den anden retrovirale medicin, som Deres barn behandles med, for at få vejledning i at indtage medicinen korrekt.

### Hvis Deres barn har taget for meget Viread

Hvis Deres barn ved et uheld tager for mange Viread-tabletter, kan barnet have en øget risiko for mulige bivirkninger af denne medicin (se pkt. 4, *Bivirkninger*). Kontakt Deres barns læge eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletkholderen med, så De let kan vise, hvad Deres barn har taget.

### Hvis Deres barn har glemt at tage Viread

Det er vigtigt, at Deres barn husker at tage hver dosis af Viread. Hvis Deres barn har glemt en dosis, skal De finde ud af, hvor lang tid der er gået, siden barnet skulle have taget den.

- **Hvis det er mindre end 12 timer** efter, dosis normalt tages, skal barnet tage den så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis på det normale tidspunkt.
- **Hvis det er mere end 12 timer** siden Deres barn skulle have taget den, skal Deres barn ikke tage den glemte dosis. Vent og giv den næste dosis på det normale tidspunkt. De må ikke give en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

**Hvis Deres barn kaster op mindre end en time efter, at barnet har taget Viread**, skal De give Deres barn en ny tablet. Deres barn behøver ikke tage en ny tablet, hvis Deres barn kaster op mere end en time efter, at barnet tog Viread-tabletten.

### Hvis Deres barn holder op med at tage Viread

Deres barn må ikke holde op med at tage Viread, medmindre Deres barns læge har anbefalet det. Ophør med Viread kan nedsætte virkningen af den behandling, som Deres barns læge har anbefalet.

**Hvis Deres barn har hepatitis B eller både hiv og hepatitis B samtidigt (samtidig infektion)**, er det meget vigtigt, at Deres barn ikke ophører med behandlingen med Viread uden først at tale med

Deres barns læge. Nogle patienter har symptomer på, eller deres blodprøver viser, at deres hepatitis er blevet forværret efter ophør med behandlingen med Viread. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose bør behandlingen ikke ophøre, da det hos nogle patienter kan medføre forværring af barnets hepatitis.

- Tal med Deres barns læge, før Deres barn holder op med at tage Viread, uanset årsagen, især hvis Deres barn oplever bivirkninger eller har en anden sygdom.
- Bemærker De nogle nye eller usædvanlige symptomer efter Deres barn ophører med behandlingen, skal De omgående oplyse Deres barns læge herom, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.
- Kontakt Deres barns læge, før Deres barn igen begynder at tage Viread tabletter.

Spørg barnets læge eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Deres barns læge vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

##### Alvorlige bivirkninger: Kontakt Deres barns læge omgående

- **Laktatacidose** (overskud af mælkesyre i blodet) er en **sjælden** (kan opstå op til 1 ud af 1.000 personer), men alvorlig bivirkning, som kan være dødelig. Følgende bivirkninger kan være tegn på laktatacidose:
  - dyb, hurtig vejrtrækning
  - døsighed
  - kvalme, opkastning og mavesmerter

→ Hvis De tror, at Deres barn har **laktatacidose**, skal De omgående kontakte Deres barns læge.

##### Andre alvorlige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (kan opstå hos op til 1 ud af 100 personer):

- **mavesmerter** på grund af betændelse i bugspytkirtlen
- beskadigelse af celler i nyrerne (de tubulære celler)

Følgende bivirkninger er **sjældne** (kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- nyrebetændelse, **udskillelse af store mængder urin og en fornemmelse af at være tørstig**
- **ændringer i Deres barns urin og rygsmerter** på grund af nyreproblemer, inklusive nyresvigt
- kalktab fra knoglerne (med **knoglesmerter**; kan nogle gange resultere i knoglebrud), som kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler)

- **fedtlever**

→ Hvis De tror, at Deres barn har nogle af disse alvorlige bivirkninger, skal De kontakte Deres barns læge.

### Hyppigste bivirkninger

Følgende bivirkninger er **meget almindelige** (kan opstå hos mere end 10 ud af 100 patienter):

- diarré, opkastning, kvalme, svimmelhed, udslæt, svaghedsfølelse

*Prøver kan også vise:*

- fald i fosfat i blodet

### Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er **almindelige** (kan opstå hos op til 1 ud af 10 personer):

- afgang af tarmluft (flatulens), tab af knoglemasse

*Prøver kan også vise:*

- problemer med lever

Følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (kan opstå hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- nedbrydning af muskelvæv, smerter eller svaghed i musklerne

*Prøver kan også vise:*

- fald i blodets kaliumniveau
- øgning i blodets kreatininniveau
- problemer med bugspytkirtlen

Nedbrydning af muskelvæv, kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter; kan nogle gange resultere i knoglebrud), muskelsmerter, muskelsvaghed og fald i blodets kalium- og fosfatniveau kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler).

Følgende bivirkninger er **sjældne** (kan opstå hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- mavesmerter på grund af betændelse i leveren
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg

### Indberetning af bivirkninger

**Hvis Deres barn oplever bivirkninger, bør De tale med Deres barns læge eller apotekpersonalet.** Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.



## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og pakningen efter (Exp). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Viread indeholder

- **Aktivt stof:** tenofovir. Hver Viread-tablet indeholder 204 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).
- **Øvrige indholdsstoffer:** mikrokrystallinsk cellulose (E460), stivelse, prægelatineret, croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat og magnesiumstearat (E572), som udgør selve tabletkernen og lactosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioxid (E171) og glyceroltriacetat (E1518), som danner det lag, som tabletten er overtrukket med. Se pkt. 2 „Viread indeholder laktose“.

### Udseende og pakningsstørrelser

Viread 204 mg filmovertrukne tabletter er hvide, kapselformede, filmovertrukne tabletter, der måler 15,4 mm x 7,3 mm, præget med „GSI“ på den ene side og „250“ på den anden side. Viread 204 mg filmovertrukne tabletter leveres i tabletbeholdere, der indeholder 30 tabletter. Hver tabletbeholder indeholder silicagel-tørremiddel, der skal blive i tabletbeholderen, for at beskytte dine tabletter. Silicagel-tørremidlet er i et separat brev eller en separat beholder og må ikke sluges.

Fås i pakninger, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter eller 3 tabletbeholdere a 30 filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

Fremstiller:

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

**Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

De kan finde yderligere oplysninger om Viread på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Viread 245 mg filmovertrukne tabletter tenofovirdisoproxil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Viread
3. Sådan skal De tage Viread
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hvis Viread er ordineret til Deres barn, bedes De bemærke, at alle oplysninger i indlægssedlen er henvendt til Deres barn (i dette tilfælde bedes De læse „Deres barn“ i stedet for „De“).

#### 1. Virkning og anvendelse

Viread indeholder det aktive stof *tenofovirdisoproxil*. Dette aktive stof er en form for medicin, der kaldes *antiretroviral* eller antiviral medicin, som anvendes til behandling af enten hiv- eller HBV-infektion eller begge dele. Tenofovir er en såkaldt *nukleotid reverse transkriptase hæmmer*, generelt kaldet en NRTI. Tenofovir virker ved at gribe ind i den måde, som enzymer normalt arbejder på, og som er nødvendige, for at virus kan formere sig (ved hiv hedder enzymet *reverse transkriptase*; ved hepatitis B hedder det *dna-polymerase*). Viread bør altid anvendes i kombination med anden medicin for at behandle en hiv-infektion.

**Viread 245 mg tabletter anvendes til behandling af infektion med hiv** (humant immundefektvirus). Tabletterne er egnede til:

- **voksne**
- **unge i alderen 12 til under 18 år, som allerede er blevet behandlet** med anden hiv-medicin, der ikke længere er helt effektivt på grund af udvikling af resistens, eller der forårsagede bivirkninger.

**Viread 245 mg anvendes også til behandling af kronisk hepatitis B, som er en infektion med HBV (hepatitis B-virus).** Tabletterne er egnede til:

- **voksne**
- **unge i alderen 12 til under 18 år.**

De behøver ikke nødvendigvis have hiv for at blive behandlet med Viread for HBV.

Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion. Mens De tager Viread, kan De stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion. De kan også smitte med HBV, så det er vigtigt at tage forholdsregler for at undgå at smitte andre.

## 2. Det skal De vide, før De begynder at tage Viread

### Tag ikke Viread

- **Hvis De er allergisk** over for tenofovir, tenofovirdisoproxil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Viread angivet i punkt 6.

→ Hvis dette gælder for Dem, **skal De omgående fortælle Deres læge det og lade være med at tage Viread.**

### Advarsler og forsigtighedsregler

Viread nedsætter ikke risikoen for at smitte andre med HBV ved seksuel kontakt eller via inficeret blod. De skal fortsætte med at tage forholdsregler for at undgå dette.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Viread.

- **Hvis De tidligere har haft nyresygdomme, eller hvis undersøgelser har vist, at De har nyreproblemer, eller hvis De er diagnosticeret med lidelser, der kan øge risikoen for nyresygdomme.** Viread bør ikke gives til unge med eksisterende nyreproblemer. Før De påbegynder behandlingen, kan Deres læge bestille blodprøver for at bedømme Deres nyrefunktion. Viread kan have indvirkning på Deres nyrer under behandlingen. Deres læge kan bestille blodprøver under behandlingen for at overvåge, hvordan Deres nyrer fungerer. Hvis De er voksen, kan Deres læge måske råde Dem til at tage tabletterne mindre hyppigt. Tag ikke mindre end den ordinerede dosis, medmindre Deres læge har sagt, at De skal gøre det.

Viread tages normalt ikke sammen med anden medicin, som kan skade Deres nyrer (se *Brug af anden medicin sammen med Viread*). Hvis dette ikke kan undgås, vil Deres læge overvåge Deres nyrefunktion en gang om ugen.

- **Knogleproblemer. Hvis De lider af osteoporose,** tidligere har haft knoglefrakturer, eller hvis De har problemer med Deres knogler.

Knogleproblemer (som viser sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter og nogle gange resulterer i knoglebrud) kan også forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler) (se pkt. 4, *Bivirkninger*). Fortæl Deres læge, hvis De har knoglesmerter eller brud.

Tenofovirdisoproxil kan også forårsage tab af knoglemasse. Det mest udprægede knogletab blev set i kliniske studier, hvor patienter blev behandlet med tenofovirdisoproxil i kombination med en boostet proteasehæmmer.

Tenofovirdisoproxils virkning på langsigtet knoglesundhed og fremtidig risiko for brud hos voksne og pædiatriske patienter er uvis.

Nogle voksne hiv-patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: varigheden af kombinationsbehandlingen, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt (over-)vægt (højere Body Mass Index (BMI)). Tegn på knoglenekrose er: stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofter, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær. Hvis De bemærker et eller flere af disse symptomer, skal De fortælle det til Deres læge.

- **Tal med Deres læge, hvis De tidligere har haft en leversygdom, herunder gulsot (hepatitis).** Patienter, som har en leversygdom, inklusive kronisk hepatitis B eller C, og som behandles med

antiretroviral medicin, har en forhøjet risiko for at få alvorlige bivirkninger i leveren, som kan være livsfarlige. Hvis De har en hepatitis B-infektion, vil Deres læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for Dem. Hvis De tidligere har haft en leversygdom eller en kronisk hepatitis B-infektion, vil Deres læge muligvis tage blodprøver for at overvåge Deres leverfunktion.

- **Vær opmærksom på infektioner.** Hvis De har en fremskreden hiv-infektion (aids) og har en infektion, kan De udvikle symptomer på infektion og betændelse eller opleve en forværring af symptomerne på en eksisterende infektion, når behandlingen med Viread påbegyndes. Disse symptomer kan være tegn på, at kroppens forbedrede immunforsvar bekæmper infektionen. Hold øje med tegn på betændelse eller infektion i tiden lige efter, De begynder at tage Viread. Hvis De bemærker tegn på betændelse eller infektion, **skal De omgående fortælle Deres læge det.**

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter De er begyndt at tage medicin til behandling af Deres hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, De er påbegyndt behandling. De skal straks informere Deres læge for at få den nødvendige behandling, hvis De bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

- **Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De er over 65 år.** Viread er ikke undersøgt hos patienter over 65 år. Hvis De er over 65 år og får ordineret Viread, vil Deres læge overvåge Dem nøje.

## Børn og unge

Viread 245 mg tabletter er **egnede** til:

- **Hiv-inficerede unge i alderen 12 til under 18 år, som vejer mindst 35 kg og som allerede er blevet behandlet** med anden hiv-medicin, der ikke længere er helt effektivt på grund af udvikling af resistens, eller der forårsagede bivirkninger
- **HBV-inficerede unge i alderen 12 til under 18 år, som vejer mindst 35 kg.**

Viread 245 mg tabletter er **ikke** egnede til de følgende grupper:

- **Ikke til hiv 1-inficerede børn** under 12 år
- **Ikke til HBV-inficerede børn** under 12 år.

Se pkt. 3, *Sådan skal De tage Viread*, for dosering.

## Brug af anden medicin sammen med Viread

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

- **De skal fortsætte med at tage al Deres medicin mod hiv-infektion**, som er ordineret af Deres læge, når De påbegynder behandlingen med Viread, hvis De har både HBV og hiv.
- **Tag ikke Viread**, hvis De allerede tager anden medicin, der indeholder tenofoviridisoproxil eller tenofovirafenamid. Tag ikke Viread sammen med medicin, der indeholder adefovirdipivoxil (medicin, der anvendes til at behandle kronisk hepatitis B).

- **Det er meget vigtigt at fortælle Deres læge det, hvis De tager anden medicin, som kan skade Deres nyrer.**

Det kan f.eks. være:

- aminoglykosider, pentamidin eller vancomycin (mod bakteriel infektion),
  - amphotericin B (mod svampeinfektion),
  - foscarnet, ganciclovir eller cidofovir (mod virusinfektion),
  - interleukin-2 (til behandling af kræft),
  - adefovirdipivoxil (mod HBV),
  - tacrolimus (for undertrykkelse af immunsystemet),
  - non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er, til at lindre knogle- eller muskelsmerter).
- **Anden medicin, som indeholder didanosin (mod hiv-infektion):** Hvis De tager Viread sammen med anden antiviral medicin, som indeholder didanosin, kan det øge indholdet af didanosin i blodet og reducere CD4-celletallet. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen og laktatacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der somme tider har medført dødsfald, når medicin, der indeholder tenofoviridisoproxil og didanosin, blev indtaget samtidigt. Deres læge vil nøje tage stilling til, om det er nødvendigt at behandle Dem med kombinationer af tenofovir og didanosin.
  - **Det er også vigtigt at fortælle Deres læge det, hvis De får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir til behandling af hepatitis C-infektion.**

### Brug af Viread sammen med mad og drikke

Tag Viread sammen med mad (for eksempel et måltid eller et mellemmåltid).

### Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

- **Hvis De har taget Viread under Deres graviditet, kan lægen anmode om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling.** For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod hiv risikoen ved bivirkningerne.
- Hvis De er mor og har HBV, og Deres barn er blevet behandlet for at forebygge overførslen af hepatitis B ved fødslen, kan De amme Deres spædbarn, men tal først med Deres læge for at få flere oplysninger.
- Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis De ammer eller påtænker at amme, bør De **drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Viread kan forårsage svimmelhed. **Kør ikke bil eller motorcykel, lad være med at cykle** og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De bliver svimmel, når De tager Viread.

### Viread indeholder laktose

**Tal med Deres læge, før De tager Viread.** Kontakt lægen, før De tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

### Viread indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### 3. Sådan skal De tage Viread

**Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning.** Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

#### Den anbefalede dosis er:

- **Voksne:** 1 tablet en gang dagligt med mad (for eksempel et måltid eller et mellemmåltid).
- **Unge i alderen 12 til under 18 år, der vejer mindst 35 kg:** 1 tablet en gang dagligt med mad (for eksempel et måltid eller et mellemmåltid).

Hvis De har særlige problemer med at synke, kan De knuse tabletten med spidsen af en ske og opløse den i ca. 100 ml (et halvt glas) vand, appelsinjuice eller druesaft. Drik det omgående.

- **Tag altid den dosis, Deres læge har anbefalet** for at sikre, at medicinen er så effektiv som muligt og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis, medmindre De har fået besked på det af Deres læge.
- **Hvis De er voksen og har problemer med Deres nyrer**, kan Deres læge råde Dem til at tage Viread mindre hyppigt.
- Hvis De har HBV, kan Deres læge tilbyde Dem en hiv-test for at se, om De har både HBV og hiv.

De bedes læse indlægssedlerne til den anden retrovirale medicin, som De behandles med, for at få vejledning i at indtage medicinen korrekt.

#### Hvis De har taget for meget Viread

Hvis De ved et uheld tager for mange Viread-tabletter, kan De have en øget risiko for mulige bivirkninger af denne medicin (se pkt. 4, *Bivirkninger*). Kontakt lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletbeholderen med, så De let kan vise, hvad De har taget.

#### Hvis De har glemt at tage Viread

Det er vigtigt, at De husker at tage hver dosis af Viread. Hvis De har glemt en dosis, skal De finde ud af, hvor lang tid der er gået, siden De skulle have taget den.

- **Hvis det er mindre end 12 timer** efter, dosis normalt tages, skal De tage den så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis på det normale tidspunkt.
- **Hvis det er mere end 12 timer** siden De skulle have taget den, skal De ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis på det normale tidspunkt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

**Hvis De kaster op mindre end en time efter, at De har taget Viread**, skal De tage en ny tablet. De behøver ikke tage en ny tablet, hvis De kaster op mere end en time efter, at De tog Viread-tabletten.



## Hvis De holder op med at tage Viread

De må ikke holde op med at tage Viread, medmindre Deres læge har anbefalet det. Ophør med Viread kan nedsætte virkningen af den behandling, som Deres læge har anbefalet.

**Hvis De har hepatitis B eller både hiv og hepatitis B samtidig (co-infektion)**, er det meget vigtigt, at De ikke ophører med behandlingen med Viread uden først at tale med Deres læge. Nogle patienter har symptomer på, eller deres blodprøver viser, at deres hepatitis er blevet forværret efter ophør med behandlingen med Viread. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose bør behandlingen ikke ophøre, da det hos nogle patienter kan medføre forværring af deres hepatitis.

- Tal med Deres læge, før De holder op med at tage Viread, uanset årsagen, især hvis De oplever bivirkninger eller har en anden sygdom.
- Bemærker De nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, skal De omgående oplyse Deres læge herom, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.
- Kontakt Deres læge, før De igen begynder at tage Viread.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### Alvorlige bivirkninger: Kontakt Deres læge omgående

- **Laktacidose** (overskud af mælkesyre i blodet) er en **sjælden** (kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 personer), men alvorlig bivirkning, som kan være dødelig. Følgende bivirkninger kan være tegn på laktacidose:
  - dyb, hurtig vejrtrækning
  - døsighed
  - kvalme, opkastning og mavesmerter

→ Hvis De tror, at De har **laktacidose**, skal De **omgående kontakte Deres læge**.

### Andre alvorlige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (kan opstå hos op til 1 ud af 100 personer):

- **mavesmerter** på grund af betændelse i bugspytkirtlen
- beskadigelse af celler i nyrerne (de tubulære celler)

Følgende bivirkninger er **sjældne** (kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- nyrebetændelse, **udskillelse af store mængder urin og en fornemmelse af at være tørstig**

- **ændringer i urinen og rygsmerter** på grund af nyreproblemer, inklusive nyresvigt
- kalktab fra knoglerne (med **knoglesmerter**; kan nogle gange resultere i knoglebrud), som kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler)
- **fedtlever**

→ Hvis De tror, at De har nogle af disse alvorlige bivirkninger, skal De kontakte Deres læge.

### Hyppigste bivirkninger

Følgende bivirkninger er **meget almindelige** (kan opstå hos mere end 10 ud af 100 personer):

- diarré, opkastning, kvalme, svimmelhed, udslæt, svaghedsfølelse

*Prøver kan også vise:*

- fald i fosfat i blodet

### Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er **almindelige** (kan opstå hos op til 1 ud af 10 personer):

- hovedpine, mavesmerter, træthed, oppustethed, afgang af tarmluft (flatulens), tab af knoglemasse

*Prøver kan også vise:*

- problemer med lever

Følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (kan opstå hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- nedbrydning af muskelvæv, smerter eller svaghed i musklerne

*Prøver kan også vise:*

- fald i blodets kaliumniveau
- øget kreatinin i blodet
- problemer med bugspytkirtlen

Nedbrydning af muskelvæv, kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter; kan nogle gange resultere i knoglebrud), muskelsmerter, muskelsvaghed og fald i blodets kalium- og fosfatniveau kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler).

Følgende bivirkninger er **sjældne** (kan opstå hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- mavesmerter på grund af betændelse i leveren
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg

### Indberetning af bivirkninger

**Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet.** Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan

også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og pakningen efter (Exp). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Viread indeholder

- **Aktivt stof:** tenofovir. Hver Viread-tablet indeholder 245 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).
- **Øvrige indholdsstoffer:** mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), stivelse, prægelatineret, croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat og magnesiumstearat (E572), som udgør selve tablet-kernen og lactosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioxid (E171), glyceroltriacetat (E1518) og indigocarmin-aluminiumpigment (E132), som danner det lag, som tabletten er overtrukket med. Se pkt. 2 „Viread indeholder laktose“.

### Udseende og pakningsstørrelser

Viread 245 mg filmovertrukne tabletter er lyseblå, mandelformede filmovertrukne tabletter, der måler 16,8 mm x 10,3 mm, præget med „GILEAD“ og „4331“ på den ene side og „300“ på den anden side. Viread 245 mg filmovertrukne tabletter leveres i tabletbeholdere, der indeholder 30 tabletter. Hver tabletbeholder indeholder silicagel-tørremiddel, der skal blive i tabletbeholderen, for at beskytte dine tabletter. Silicagel-tørremidlet er i et separat brev eller en separat beholder og må ikke sluges.

Fås i pakninger, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter eller 3 tabletbeholdere a 30 filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

Fremstiller:

Takeda GmbH  
Lehnitzstrasse 70-98  
D-16515 Oranienburg  
Tyskland

eller

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

**Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

De kan finde yderligere oplysninger om Viread på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Viread 33 mg/g granulat tenofovirdisoproxil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Viread
3. Sådan skal De tage Viread
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hvis Viread er ordineret til Deres barn, bedes De bemærke, at alle oplysninger i indlægssedlen er henvendt til Deres barn (i dette tilfælde bedes De læse „Deres barn“ i stedet for „De“).

#### 1. Virkning og anvendelse

Viread indeholder det aktive stof *tenofovirdisoproxil*. Dette aktive stof er en form for medicin, der kaldes *antiretroviral* eller antiviral medicin, som anvendes til behandling af enten hiv- eller HBV-infektion eller begge dele. Tenofovir er en såkaldt *nukleotid reverse transkriptase hæmmer*, generelt kaldet en NRTI. Tenofovir virker ved at gribe ind i den måde, som enzymer normalt arbejder på, og som er nødvendige, for at virus kan formere sig (ved hiv hedder enzymet *reverse transkriptase*; ved hepatitis B hedder det *dna-polymerase*). Viread bør altid anvendes i kombination med anden medicin for at behandle en hiv-infektion.

**Viread 33 mg/g granulat anvendes til behandling af infektion med hiv** (humant immundefektvirus). Det er egnet til:

- **voksne**
- **børn og unge i alderen 2 til under 18 år, der allerede er blevet behandlet** med anden hiv-medicin, der ikke længere er helt effektivt på grund af udvikling af resistens, eller der forårsagede bivirkninger.

**Viread 33 mg/g granulat anvendes også til behandling af kronisk hepatitis B, som er en infektion med HBV** (hepatitis B-virus). Det er egnet til:

- **voksne**
- **børn og unge i alderen 2 til under 18 år.**

De behøver ikke nødvendigvis have hiv for at blive behandlet med Viread for HBV.

Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion. Mens De tager Viread, kan De stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion. De kan også smitte med HBV, så det er vigtigt at tage forholdsregler for at undgå at smitte andre.

## 2. Det skal De vide, før De begynder at tage Viread

### Tag ikke Viread

- **Hvis De er allergisk** over for tenofovir, tenofovirdisoproxil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Viread angivet i punkt 6.

→ Hvis dette gælder for Dem, **skal De omgående fortælle Deres læge det og lade være med at tage Viread.**

### Advarsler og forsigtighedsregler

Viread nedsætter ikke risikoen for at smitte andre med HBV ved seksuel kontakt eller via inficeret blod. De skal fortsætte med at tage forholdsregler for at undgå dette.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Viread.

- **Hvis De tidligere har haft nyresygdomme, eller hvis undersøgelser har vist, at De har nyreproblemer, eller hvis De er diagnosticeret med lidelser, der kan øge risikoen for nyresygdomme.** Viread bør ikke gives til børn med eksisterende nyreproblemer. Før De påbegynder behandlingen, kan Deres læge bestille blodprøver for at bedømme Deres nyrefunktion. Viread kan have indvirkning på Deres nyrer under behandlingen. Deres læge kan bestille blodprøver under behandlingen for at overvåge, hvordan Deres nyrer fungerer. Hvis De er voksen, kan Deres læge måske råde Dem til at reducere Deres daglige dosis af granulatet. Tag ikke mindre end den ordinerede dosis, medmindre Deres læge har sagt, at De skal gøre det.

Viread tages normalt ikke sammen med anden medicin, som kan skade Deres nyrer (se *Brug af anden medicin sammen med Viread*). Hvis dette ikke kan undgås, vil Deres læge overvåge Deres nyrefunktion en gang om ugen.

- **Hvis De lider af osteoporose,** tidligere har haft knoglefrakturer, eller hvis De har problemer med Deres knogler.

Knogleproblemer (som viser sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter og nogle gange resulterer i knoglebrud) kan også forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler) (se pkt. 4, *Bivirkninger*). Fortæl Deres læge, hvis De har knoglesmerter eller brud.

Tenofovirdisoproxil kan også forårsage tab af knoglemasse. Det mest udprægede knogletab blev set i kliniske studier, hvor patienter blev behandlet med tenofovirdisoproxil i kombination med en boostet proteasehæmmer.

Tenofovirdisoproxil's virkning på langsigtet knoglesundhed og fremtidig risiko for brud hos voksne og pædiatriske patienter er uvis.

Nogle voksne hiv-patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: varigheden af kombinationsbehandlingen, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt (over-)vægt (højere Body Mass Index (BMI)). Tegn på knoglenekrose er: stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofter, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær. Hvis De bemærker et eller flere af disse symptomer, skal De fortælle det til Deres læge.

- **Tal med Deres læge, hvis De tidligere har haft en leversygdom, herunder gulsot (hepatitis).** Patienter, som har en leversygdom, inklusive kronisk hepatitis B eller C, og som behandles med

antiretroviral medicin, har en forhøjet risiko for at få alvorlige bivirkninger i leveren, som kan være livsfarlige. Hvis De har en hepatitis B-infektion, vil Deres læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for Dem. Hvis De tidligere har haft en leversygdom eller en kronisk hepatitis B-infektion, vil Deres læge muligvis tage blodprøver for at overvåge Deres leverfunktion.

- **Vær opmærksom på infektioner.** Hvis De har en fremskreden hiv-infektion (aids) og har en infektion, kan De udvikle symptomer på infektion og betændelse eller opleve en forværring af symptomerne på en eksisterende infektion, når behandlingen med Viread påbegyndes. Disse symptomer kan være tegn på, at kroppens forbedrede immunforsvar bekæmper infektionen. Hold øje med tegn på betændelse eller infektion i tiden lige efter, De begynder at tage Viread. Hvis De bemærker tegn på betændelse eller infektion, **skal De omgående fortælle Deres læge det.**

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter De er begyndt at tage medicin til behandling af Deres hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, De er påbegyndt behandling. De skal straks informere Deres læge for at få den nødvendige behandling, hvis De bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

- **Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De er over 65 år.** Viread er ikke undersøgt hos patienter over 65 år. Hvis De er over 65 år og får ordineret Viread, vil Deres læge overvåge Dem nøje.

## Børn og unge

Viread 33 mg/g granulat er **kun egnet til:**

- **Hiv-inficerede børn og unge i alderen 2 til under 18 år, som allerede er blevet behandlet** med anden hiv-medicin, der ikke længere er helt effektivt på grund af udvikling af resistens, eller der forårsagede bivirkninger
- **HBV-inficerede børn og unge i alderen 2 til under 18 år.**

Viread 33 mg/g granulat er **ikke** egnet til følgende grupper:

- **Ikke til hiv-inficerede børn under 2**
- **Ikke til HBV- (hepatitis B-virus) inficerede børn under 2 år**

Se pkt. 3, *Sådan skal De tage Viread*, for dosering.

## Brug af anden medicin sammen med Viread

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

- **De skal fortsætte med at tage al Deres medicin mod hiv-infektion,** som er ordineret af Deres læge, når De påbegynder behandlingen med Viread, hvis De har både HBV og hiv.
- **Tag ikke Viread,** hvis De allerede tager anden medicin, der indeholder tenofoviridisoproxil eller tenofovirafenamid. Tag ikke Viread sammen med medicin, der indeholder adefovirdipivoxil (medicin, der anvendes til at behandle kronisk hepatitis B).



- **Det er meget vigtigt at fortælle Deres læge det, hvis De tager anden medicin, som kan skade Deres nyrer.**

Det kan f.eks. være:

- aminoglykosider, pentamidin eller vancomycin (mod bakteriel infektion),
  - amphotericin B (mod svampeinfektion),
  - foscarnet, ganciclovir eller cidofovir (mod virusinfektion),
  - interleukin-2 (til behandling af kræft),
  - adefovirdipivoxil (mod HBV),
  - tacrolimus (for undertrykkelse af immunsystemet),
  - non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er, til at lindre knogle- eller muskelsmerter).
- **Anden medicin, som indeholder didanosin (mod hiv-infektion):** Hvis De tager Viread sammen med anden antiviral medicin, som indeholder didanosin, kan det øge indholdet af didanosin i blodet og reducere CD4-celletallet. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen og laktatacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der somme tider har medført dødsfald, når medicin, der indeholder tenofoviridisoproxil og didanosin, blev indtaget samtidigt. Deres læge vil nøje tage stilling til, om det er nødvendigt at behandle Dem med kombinationer af tenofovir og didanosin.
  - **Det er også vigtigt at fortælle Deres læge det, hvis De får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir til behandling af hepatitis C-infektion.**

### **Brug af Viread sammen med mad og drikke**

**Viread granulat skal blandes med blød mad, der ikke skal tygges** (f.eks. yoghurt, æblemos eller babymad). Hvis granulatblandingen tygges, vil den have en meget bitter smag.

### **Graviditet og amning**

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

- **Hvis De har taget Viread** under Deres graviditet, kan lægen anmode om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod hiv risikoen ved bivirkningerne.
- Hvis De er mor og har HBV, og Deres barn er blevet behandlet for at forebygge overførslen af hepatitis B ved fødslen, kan De amme Deres spædbarn, men tal først med Deres læge for at få flere oplysninger.
- Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis De ammer eller påtænker at amme, bør De **drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Viread kan forårsage svimmelhed. **Kør ikke bil eller motorcykel, lad være med at cykle** og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De bliver svimmel, når De tager Viread.

### **Viread granulat indeholder mannitol**

Mannitol kan have en mild afførende virkning.

### 3. Sådan skal De tage Viread

**Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning.** Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

**Den anbefalede dosis er:**

- **Voksne og unge i alderen 12 til under 18 år, som vejer mindst 35 kg:** 245 mg, hvilket svarer til 7,5 måleskeer med granulat, en gang dagligt.
- **Børn i alderen 2 til under 12 år:** Den daglige dosis til børn afhænger af deres vægt. Deres barns læge vil bestemme den rette dosis af Viread granulat baseret på Deres barns vægt.

**Viread granulat skal afmåles med den medfølgende måleske (se figur A):**

Hver strøget måleske giver 1 g granulat, der indeholder 33 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).



Figur A

- Fyld måleskeen helt op.
- Brug den flade kant af en ren kniv til at fjerne overskydende granulat fra måleskeens top (se figur B).



Figur B

- For  $\frac{1}{2}$  måleske:
  - Fyld måleskeen op til den " $\frac{1}{2}$  linje" på siden (se Figur C).



Figur C

- Afmål det korrekte antal strøgne måleskeer med granulat i en beholder.
- De skal blande granulatet med blød mad, der ikke skal tygges, f.eks. yoghurt, æblemos eller babymad. Der kræves en spiseskefuld (15 ml) blød mad pr. strøget måleske granulat. Granulatet må ikke blandes med væsker.
- De skal tage granulatet blandet med mad øjeblikkeligt.
- Tag altid hele blandingen, De har lavet.
- **Tag altid den dosis, Deres læge har anbefalet** for at sikre, at medicinen er så effektiv som muligt og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis, medmindre De har fået besked på det af Deres læge.
- **Hvis De er voksen og har problemer med Deres nyrer,** kan Deres læge råde Dem til at reducere Deres daglige dosis af granulatet.

- Hvis De har HBV, kan Deres læge tilbyde Dem en hiv-test for at se, om De har både HBV og hiv.

De bedes læse indlægssedlerne til den anden retrovirale medicin, som De behandles med, for at få vejledning i at indtage medicinen korrekt.

### Hvis De har taget for meget Viread

Hvis De ved et uheld tager for meget Viread, kan De have en øget risiko for mulige bivirkninger af denne medicin (se pkt. 4, *Bivirkninger*). Kontakt lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag beholderen med granulatet med, så De let kan vise, hvad De har taget.

### Hvis De har glemt at tage Viread

Det er vigtigt, at De husker at tage hver dosis af Viread. Hvis De har glemt en dosis, skal De finde ud af, hvor lang tid der er gået, siden De skulle have taget den.

- **Hvis det er mindre end 12 timer** efter, dosis normalt tages, skal De tage den så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis på det normale tidspunkt.
- **Hvis det er mere end 12 timer** siden De skulle have taget den, skal De ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis på det normale tidspunkt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

**Hvis De kaster op mindre end en time efter, at De har taget Viread**, skal De tage en ny dosis. De behøver ikke tage en ny dosis, hvis De kaster op mere end en time efter, at De tog Viread granulat.

### Hvis De holder op med at tage Viread

De må ikke holde op med at tage Viread, medmindre Deres læge har anbefalet det. Ophør med Viread kan nedsætte virkningen af den behandling, som Deres læge har anbefalet.

**Hvis De har hepatitis B eller både hiv og hepatitis B samtidig (co-infektion)**, er det meget vigtigt, at De ikke ophører med behandlingen med Viread uden først at tale med Deres læge. Nogle patienter har symptomer på, eller deres blodprøver viser, at deres hepatitis er blevet forværret efter ophør med behandlingen med Viread. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose bør behandlingen ikke ophøre, da det hos nogle patienter kan medføre forværring af deres hepatitis.

- Tal med Deres læge, før De holder op med at tage Viread, uanset årsagen, især hvis De oplever bivirkninger eller har en anden sygdom.
- Bemærker De nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, skal De omgående oplyse Deres læge herom, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.
- Kontakt Deres læge, før De igen begynder at tage Viread granulat.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Alvorlige bivirkninger: Kontakt Deres læge omgående**

- **Laktatacidose** (overskud af mælkesyre i blodet) er en **sjælden** (kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 personer), men alvorlig bivirkning, som kan være dødelig. Følgende bivirkninger kan være tegn på laktatacidose:
  - dyb, hurtig vejrtrækning
  - døsighed
  - kvalme, opkastning og mavesmerter

→ Hvis De tror, at De har **laktatacidose**, skal De omgående kontakte Deres læge.

### **Andre alvorlige bivirkninger**

Følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (kan opstå hos op til 1 ud af 100 personer):

- **mavesmerter** på grund af betændelse i bugspytkirtlen
- beskadigelse af celler i nyrerne (de tubulære celler)

Følgende bivirkninger er **sjældne** (kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- nyrebetændelse, **udskillelse af store mængder urin og en fornemmelse af at være tørstig**
- **ændringer i urinen og rygmerter** på grund af nyreproblemer, inklusive nyresvigt
- kalktab fra knoglerne (med **knoglesmerter**; kan nogle gange resultere i knoglebrud), som kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler)
- **fedtlever**

→ Hvis De tror, at De har nogle af disse alvorlige bivirkninger, skal De kontakte Deres læge.

### **Hyppigste bivirkninger**

Følgende bivirkninger er **meget almindelige** (kan opstå hos mere end 10 ud af 100 personer):

- diarré, opkastning, kvalme, svimmelhed, udslæt, svaghedsfølelse

*Prøver kan også vise:*

- fald i fosfat i blodet

### **Andre bivirkninger**

Følgende bivirkninger er **almindelige** (kan opstå hos op til 1 ud af 10 personer):

- hovedpine, mavesmerter, træthed, oppustethed, afgang af tarmluft (flatulens), tab af knoglemasse

*Prøver kan også vise:*

- problemer med lever

Følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (kan opstå hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- nedbrydning af muskelvæv, smerter eller svaghed i musklerne

*Prøver kan også vise:*

- fald i blodets kaliumniveau
- øget kreatinin i blodet
- problemer med bugspytkirtlen

Nedbrydning af muskelvæv, kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter; kan nogle gange resultere i knoglebrud), muskelsmerter, muskelsvaghed og fald i blodets kalium- og fosfatniveau kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler).

Følgende bivirkninger er **sjældne** (kan opstå hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- mavesmerter på grund af betændelse i leveren
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg

### Indberetning af bivirkninger

**Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet.** Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen og pakningen efter (Exp). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Viread indeholder

- **Aktivt stof:** tenofovir. Et gram Viread granulat indeholder 33 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).
- **Øvrige indholdsstoffer:** ethylcellulose (E462), hydroxypropylcellulose (E463), mannitol (E421) og siliciumdioxid (E551). Se pkt. 2 „Viread granulat indeholder mannitol“.

## Udsende og pakningsstørrelser

Dette lægemiddel består af et hvidt overtrukket granulat. Granulatet leveres i en beholder, der indeholder 60 g granulat og er pakket med en måleske.

## Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

Fremstiller:

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### **Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

### **България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

### **Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

### **Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

### **Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

### **Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

### **Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

### **Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

### **Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

### **Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

### **España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

### **Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 262 8702

**France**

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

De kan finde yderligere oplysninger om Viread på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG IV**

### **VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**



## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for tenofovirdisoproxil er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data for fald i knoglemineraltæthed fra kliniske forsøg, litteraturen, spontane indberetninger og i lyset af en plausibel handlingsmekanisme, anser PRAC en kausal sammenhæng mellem tenofovirdisoproxil og fald i knoglemineraltæthed som i det mindste en rimelig mulighed. PRAC mener også, at den nuværende advarsel/forsigtighedsregel vedrørende knoglevirkninger skal uddybes yderligere. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder tenofovirdisoproxil, skal ændres tilsvarende.

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig PRAC's generelle videnskabelige konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

## **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tenofovirdisoproxil er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder tenofovirdisoproxil, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.