

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Virofob 245 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 245 mg af tenófóvír tvísóproxíl (sem súkkinat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 105 mg laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljósbláar, möndlulaga filmuhúðaðar töflur, um það bil 17,0 mm x 10,5 mm að stærð.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

HIV-1 sýking

Virofob 245 mg filmuhúðaðar töflur eru ætlaðar ásamt öðrum lyfjum gegn retróveirum til meðferðar á fullorðnum einstaklingum, sem eru sýktir af HIV1.

Hjá fullorðnum eru niðurstöður um gagnsemi tenófóvír við HIV-1 sýkingu byggðar á einni rannsókn á sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, þ.m.t. sjúklingum með mikinn veirufjölda (>100.000 eintök/ml) og rannsóknum þar sem tenófóvír var bætt við stöðuga meðferð sem enn stóð yfir (einkum meðferð með þremur andretróveirulyfjum) hjá sjúklingum þar sem fyrri meðferð nægði ekki til að halda veirufjölda í skefjum (<10.000 eintök/ml, þar sem meirihluti sjúklinga hafði <5.000 eintök/ml).

Virofob 245 mg filmuhúðaðar töflur eru einnig ætlaðar til meðferðar á unglíngum sem eru sýktir af HIV-1 og með ónæmi gegn NRTI eða eiturverkanir sem koma í veg fyrir notkun lyfja sem eru fyrsti valkostur, á aldrinum 12 til <18 ára.

Valið á Virofob til að meðhöndla HIV-1 sýkta sjúklinga sem hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður skal byggt á veirunæmisprófum og/eða meðferðarsögu hvers sjúklings fyrir sig.

Sýking af völdum lifrabólgu B

Virofob 245 mg filmuhúðaðar töflur eru ætlaðar sem meðferð við langvinnri lifrabólgu B hjá fullorðnum sjúklingum með:

- lifrarsjúkdóm í jafnvægi ásamt merkjum um virka veirufjölgun, með viðvarandi hækkun á gildum alanín amínótransferasa (ALAT) í sermi og vefjafræðileg einkenni um virka bólgu og/eða bandvefsaukningu (sjá kafla 5.1).
- merki um lifrabólguveiru B, ónæma fyrir lamívúdíni (sjá kafla 4.8 og 5.1).
- lifrarsjúkdóm með lifrabilun (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Virofob 245 mg filmuhúðaðar töflur eru gefnar sem meðferð við langvinnri lifrabólgu B hjá unglimum á aldrinum 12 til <18 ára með:

- lifrarsjúkdóm í jafnvægi og merki um virkan sjúkdóm í ónæmiskerfi, þ.e. virka veirufjölgun ogviðvarandi hækkun á ALAT gildum í sermi, eða vefjafræðileg einkenni um miðlungsmikla eða verulega bólgu og/eða bandvefsaukningu. Hvað varðar ákvörðun um að hefja meðferð hjá börnum, sjá kafla 4.2,4.4, 4.8 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu í meðferð HIV-sýkinga og/eða meðferð langvinnrar lifrabólgu B.

Skammtar

HIV-1 og langvinn lifrabólga B

Fullorðnir og unglingar á aldrinum 12 til <18 ára sem vega ≥ 35 kg:

Ráðlagður skammtur af Virofob við meðferð gegn HIV eða við meðferð gegn langvinnri lifrabólgu B er 245 mg (ein tafla) á dag til inntöku með mat.

Tenofovir fæst einnig á formi 33 mg/g kyrnis til meðferðar gegn HIV-1 sýkingu og langvinnri lifrabólgu B hjá fullorðnum eða unglimum þar sem skömmtun í föstu formi er ekki viðeigandi.

Ákvörðunin um að hefja meðferð hjá börnum (unglimum) þarf að byggjast á vandlegri íhugun á þörfum hvers sjúklings og með hliðsjón af gildandi leiðbeiningum um meðferð hjá börnum, þar með talið gildi vefjafræðilegra upplýsinga í upphafi. Meta skal ávinninginn af langvarandi veirubælingu samhliða áframhaldandi meðferð gegn áhættunni af langvarandi meðferð, þar með talið tilkomu ónæmrrar lifrabólgu B veiru og óvissu um langtímaáhrif eiturverkana á bein og nýru (sjá kafla 4.4).

Hækkun á ALAT gildum í sermi skal vera viðvarandi í a.m.k. 6 mánuði fyrir meðferð hjá börnum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi vegna HBeAg jákvæðrar langvinnrar lifrabólgu B; og í a.m.k. 12 mánuði hjá sjúklingum með HBeAg-neikvæðan sjúkdóm.

Lengd meðferðar hjá fullorðnum og unglimum með langvinna lifrabólgu

Ákjósanlegasta lengd meðferðar er óþekkt. Íhuga má að hætta meðferð við eftirfarandi aðstæður:

- Hjá HBeAg jákvæðum sjúklingum sem ekki eru með skorpulifur skal gefa meðferð í minnst 12 mánuði eftir staðfestingu á HBe mótefnavendingu (hvarf HBeAg og hvarf HBV DNA ásamt staðfestum mótefnum gegn Hbe í tveimur sermissýnum í röð með a.m.k. 3-6 mánaða millibili) hefur verið staðfest eða, fram að HBs mótefnavendingu eða þar til verkun hverfur (sjá kafla 4.4). Reglulega skal fylgjast með ALAT gildum í sermi og HBV DNA gildum að lokinni meðferð til að greina megi veirufræðilegt bakslag.
- Hjá HBeAg neikvæðum sjúklingum sem ekki eru með skorpulifur skal gefa meðferð minnst fram að HBs mótefnavendingu eða þar til verkun hverfur greinilega. Einnig má íhuga að hætta meðferð eftir að stöðugri veirubælingu hefur verið náð (þ.e. í að minnsta kosti 3 ár), að því gefnu að fylgst sé reglulega með ALAT gildum í sermi og HBV DNA gildum að lokinni meðferð til að greina megi síðkomið veirufræðilegt bakslag. Ef lengri meðferð stendur lengur en 2 ár er mælt með reglulegu mati til staðfestingar því að viðeigandi sé fyrir sjúklinginn að halda meðferð áfram.

Hjá fullorðnum sjúklingum með vantarpræðan lifrarsjúkdóm eða skorpulifur er ekki mælt með að meðferð sé hætt.

Börn

Tenofovir fæst einnig á formi kynnis til meðferðar gegn HIV-1 sýkingu og langvinnri lifrabólgu B hjá börnum 2 til < 12 ára og sem veikari tafla til meðferðar hjá börnum 6 til < 12 ára sem eru sýkt af HIV-1 og langvinnri lifrabólgu B (sjá kafla 5.1).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tenófovír tvísóproxíl hjá börnum yngri en 2 ára sem eru sýkt af HIV-1 eða langvinnri lifrabólgu B. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Skammtur sem gleymist

Ef sjúklingur tekur ekki skammt af Virofob en innan við 12 klst. hafa liðið frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn, skal sjúklingurinn taka Virofob með mat eins fljótt og auðið er og halda áfram eðlilegri skammtaáætlun. Ef meira en 12 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn af Virofob og nánast er komið að næsta skammti skal sjúklingur ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram venjulegri skammtaáætlun.

Ef sjúklingurinn kastar upp innan 1 klst. eftir töku Virofob, skal taka aðra töflu. Ef sjúklingurinn kastar upp meira en 1 klst. eftir töku Virofob þarf hann ekki að taka annan skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir um ráðlagðan skammt fyrir sjúklinga eldri en 65 ára (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Tenófovír skilst út um nýru og útsetning fyrir tenófovíri eykst hjá sjúklingum með truflun á nýrnastarfsemi.

Fullorðnir

Takmörkuð gögn liggja fyrir um öryggi og verkun tenófovír tvísóproxíls hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungsskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <50 ml/mín.) og langtíma öryggisgögn hafa ekki verið metin hvað varðar væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.). Þess vegna á aðeins að nota tenófovír tvísóproxíl fyrir fullorðna sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi ef hugsanlegur ávinningur af meðferð telst vega þyngra en áhætta. Ráðlagt er að gefa Tenofovir 33 mg/g kynni til að veita minni daglegan skammt af tenófovír tvísóproxíli fyrir fullorðna sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín., þ.m.t. sjúklinga í blóðskilun.

Væg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.)

Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum styðja skömmtun 245 mg tenófovír tvísóproxíls einu sinni á dag fyrir sjúklinga með væga skerðingu á nýrnastarfsemi.

Miðlungsskert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-49 ml/mín.)

Hjá sjúklingum sem ekki geta tekið tenófovír tvísóproxíl í formi kynnis, má notast við lengd skammtabil með 245 mg filmuhúðuðum töflum. Gefa má 245 mg tenófovír tvísóproxíl á 48 klst. fresti byggt á líkanagerð varðandi lyfjahvarfaupplýsingar við notkun stakskammts hjá einstaklingum sem voru HIV-neikvæðir eða ekki sýktir af HBV en höfðu mismunandi stig skertrar nýrnastarfsemi, þar með talið nýrnasjúkdóm á lokastigi sem krefst blóðskilunar, en sem ekki hefur verið staðfest í klínískum rannsóknum. Því skal hafa náð eftirlit með klínískri svörun við meðferð og nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) og sjúklingar í blóðskilun

Hjá sjúklingum sem ekki geta tekið tenófovír tvísóproxíl í formi kynnis, og ef engin önnur meðferð er fyrir hendi, má notast við lengd skammtabil með 245 mg filmuhúðuðum töflum á eftirfarandi hátt:

Alvarlega skert nýrnastarfsemi: gefa má 245 mg tenófovír tvísóproxíl á 72-96 klst. fresti (skammtað tvisvar í viku).

Sjúklingar í blóðskilun: gefa má 245 mg tenófóvír tvísóproxíl á 7 daga fresti að lokinni blóðskilunarlötu*.

Þessar aðlaganir á bilum milli skammta hafa ekki verið staðfestar í klínískum rannsóknum. Hermilfön gefa til kynna að lenging skammtabíla með 245 mg filmuhúðuðum töflum sé ekki ákjósanlegur kostur og geti valdið auknum eituráhrifum og hugsanlega ónógri svörun. Því skal hafa náið eftirlit með klínískri svörun við meðferð og nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

* Almennt, skammtagjöf einu sinni í viku miðað við 3 blóðskilunarlötu á viku, sem hver um sig er u.þ.b. 4 klst. að lengd, eða eftir samtals 12 klst. af blóðskilun.

Ekki er unnt að gefa niðurstöðu um skammtaráðleggingar fyrir sjúklinga sem ekki eru í blóðskilun með kreatínínúthreinsun <10 ml/mín.

Börn

Ekki er mælt með notkun tenófóvír tvísóproxíl hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Engar skammtaaðlögunar er þörf hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ef hætt er að gefa sjúklingum með langvinna lifrabólgu B tenófóvír, hvort sem þeir eru samhliða sýktir af HIV eða ekki, skal hafa náið eftirlit með þessum sjúklingum til að leita vísbendinga um versnun lifrabólgu (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Virofob töflur eru til inntöku með mat einu sinni á dag.

Tenófóvír tvísóproxíl fæst á formi kyrnis fyrir sjúklinga sem eiga erfitt með að kyngja filmuhúðuðum töflum. Í undantekningartilvikum má gefa sjúklingum Virofob 245 mg filmuhúðaðar töflur með því að leysa töfluna upp í að minnsta kosti 100 ml af vatni, appelsínusafa eða vínberjasafa.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Þjóða skal öllum HBV sýktum sjúklingum upp á HIV mótefnaþæmningu áður en meðferð með tenófóvír tvísóproxíl er hafin (sjá hér á eftir *Samhliða sýking HIV-1 og lifrabólgu B*).

Lifrabólga B

Sjúklingar skulu hafa í huga að ekki hefur verið sýnt fram á að tenófóvír tvísóproxíl komi í veg fyrir HBV-smit með kynmökum eða blóðblöndun. Viðhalda skal áfram viðeigandi varúðarráðstöfunum.

Samhliða lyfjagjöf með öðrum lyfjum

- Ekki skal gefa Virofob samhliða öðrum lyfjum sem innihalda tenófóvír tvísóproxíl eða tenófóvíralafenamíð.
- Ekki skal gefa Virofob samhliða adefóvír tvípívoxíli.
- Samhliða gjöf tenófóvír tvísóproxíl og dídanósíns er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Þrjúþætt meðferð með núkleósíðum/núkleótíðum

Greint hefur verið frá hárrí tíðni þess að ekki tækist að halda veirufjölda í skefjum og að fram kæmi lyfjaónæmi, hvoru tveggja á fyrstu stigum meðferðar hjá HIV sjúklingum, þegar tenófóvír tvísóproxíl var gefið samhliða lamívúdíni og abacavíri og einnig samhliða lamívúdíni og dídanósíni sem meðferð einu sinni á dag.

Áhrif á nýru og bein hjá fullorðnum

Áhrif á nýru

Tenófovír skilst aðallega út um nýru. Tilkynnt hefur verið um nýrnabilun, skerta nýrnastarfsemi, kreatínínhækkun, blóðfosfatsskort og aðlægan píplukvilla (þ.m.t. Fanconi heilkenni) við klíniska notkun tenófovírs tvísóproxíls (sjá kafla 4.8).

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Mælt er með að ákvarða kreatínínúthreinsun hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með tenófovír tvísóproxíl er hafin og einnig að haft sé eftirlit með nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun og þéttni fosfats í sermi) eftir tvær til fjórar vikur meðferðar, eftir þrjá mánuði meðferðar og á þriggja til sex mánaða fresti eftir það hjá sjúklingum án áhættuþátta hvað varðar nýru. Tíðara eftirlit þarf með nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem eiga skerta nýrnastarfsemi á hættu.

Umsjón með nýrnastarfsemi

Ef þéttni fosfats í sermi er <1,5 mg/dl (0,48 mmól/l) eða kreatínínúthreinsun lækkuð í <50 ml/mín. hjá fullorðnum sjúklingi sem fær tenófovír tvísóproxíl, skal nýrnastarfsemi metin aftur innan viku, þ.m.t. með mælingum á þéttni glúkósa í blóði, kalíum í blóði og glúkósa í þvagi (sjá kafla 4.8, aðlægur píplukvilli). Íhuga skal jafnframt að stöðva meðferð með tenófovír tvísóproxíl hjá fullorðnum sjúklingum með minnkun kreatínínúthreinsunar í <50 ml/mín. eða lækkun þéttni fosfats í sermi í <1,0 mg/dl (0,32 mmól/l). Einnig má íhuga að rjúfa meðferð með tenófovír tvísóproxíl ef nýrnastarfsemi versnar smátt og smátt og engar aðrar orsakir liggja fyrir.

Samhliða lyfjagjöf og hætta á eiturverkunum á nýru

Forðast skal notkun tenófovír tvísóproxíl ef verið er að gefa lyf með eiturverkun á nýru eða þau verið notuð nýverið (s.s. amínóglúkósíð, amfóterísín B, foskarnet, gancíklóvír, pentamidín, vankómýsín, cídófovír eða interleukín-2). Sé samhliða notkun tenófovír tvísóproxíl og lyfja með eiturverkun á nýru óhjákvæmileg, skal fylgjast vikulega með nýrnastarfsemi sjúklinga.

Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðrar nýrnabilunar eftir að meðferð var hafin með stórum skömmtum af bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) eða fleiri en einu bólgueyðandi gigtarlyfi, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófovír tvísóproxíl og sem voru með áhættuþætti hvað varðar truflun á nýrnastarfsemi. Ef tenófovír tvísóproxíl er gefið samhliða bólgueyðandi gigtarlyfi, skal fylgjast með nýrnastarfsemi á fullnægjandi hátt.

Tilkynnt hefur verið um aukna hættu á skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem fá tenófovír tvísóproxíl samhliða próteasahemli örvaðan af rítónavíri eða kóbísistati. Þörf er á nánu eftirliti með nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.5). Hjá sjúklingum með áhættuþætti hvað varðar nýru þarf að leggja vandlegt mat á samhliða lyfjagjöf tenófovír tvísóproxíl með örvuðum próteasahemli.

Tenófovír tvísóproxíl hefur ekki verið metið klínískt hjá sjúklingum á lyfjum sem skiljast út með sömu flutningsleið í nýra, þ.m.t. flutningspróteinin *human organic anion transporter* (hOAT) 1 og 3 eða MRP 4 (s.s. cídófovír, lyf þekkt fyrir eiturverkun á nýru). Þessi nýrnaflutningsprótein gætu verið ábyrg fyrir seytun í nýrnapiplum og að hluta til fyrir brotthvarfi tenófovírs og cídóvírs í nýrum. Þess vegna gætu lyfjahvörf þessara efna sem seytast um sömu flutningsleið í nýra, þ.m.t. flutningspróteinin hOAT 1 og 3 eða MRP 4, breyst ef þau eru gefin saman. Samtímis notkun þessara lyfja sem seytast um sömu flutningsleið í nýra er ekki ráðlögð nema hún sé óhjákvæmileg. Ef svo er skal fylgjast með nýrnastarfsemi vikulega (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi

Öryggi tenófovír tvísóproxíl hvað varðar nýrun hefur aðeins verið rannsakað að mjög takmörkuðu leyti hjá fullorðnum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <80 ml/mín.).

Fullorðnir sjúklingar með kreatínínúthreinsun <50 ml/mín., þar með taldir sjúklingar í blóðskilun Takmörkuð gögn liggja fyrir varðandi öryggi og verkun tenófóvír tvísóproxíl hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þess vegna á aðeins að nota tenófóvír tvísóproxíl ef hugsanlegur ávinningur af meðferð telst veða þyngra en áhætta. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) og hjá sjúklingum sem þurfa á blóðskilun að halda er ekki mælt með notkun tenófóvír tvísóproxíl. Ef engin önnur meðferð er fyrir hendi þarf að aðlaga bil milli skammta og hafa skal náði eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Áhrif á bein

Afbrigðileiki í beinum eins og beinmeyra, sem getur komið fram sem þrálátur eða versnandi beinverkur og getur í sjaldgæfum tilvikum stuðlað að broti, getur tengst aðlægunum píplukvilla í nýrum af völdum tenófóvír tvísóproxíls (sjá kafla 4.8).

Greint hefur verið frá minnkaðri beinþéttni með tenófóvír tvísóproxíli í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknnum sem stóðu í allt að 144 vikur hjá sjúklingum sem voru sýktir af HIV eða HBV (sjá kafla 4.8 og 5.1). Minnkuð beinþéttni batnaði venjulega eftir að meðferð var hætt.

Í öðrum rannsóknnum (framsýnum og þversniðs) kom mesta lækkunin á beinþéttni fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl sem hluta meðferðar sem innihélt örvaðan próteasahemil. Á heildina litið, í ljósi afbrigðileika í beinum í tengslum við tenófóvír tvísóproxíl og takmarkana langtímagagna um áhrif tenófóvír tvísóproxíls á heilbrigði beina og hættu á beinbrotum, skal íhuga aðrar meðferðaráætlanir handa sjúklingum með beinþynningu eða með sögu um beinbrot.

Ef grunur leikur á afbrigðileika í beinum eða slíkt greinist skal leita viðeigandi sérfræðiráðgjafar.

Áhrif á nýru og bein hjá börnum

Óvissa ríkir varðandi langtímaáhrif eiturverkana á bein og nýru. Auk þess er ekki fyllilega ljóst hvort eiturverkanir á nýru séu afturkræfar. Því er mælt með þverfaglegri aðkomu til að meta ávinning/áhætta af meðferð í hverju tilfalli fyrir sig, ákvarða viðeigandi eftirlit meðan á meðferð stendur (m.a. hvort hætta eigi meðferð) og íhuga þörf á viðbótarmeðferð.

Áhrif á nýru

Tilkynnt var um aukaverkanir á nýru sem samrýmdust aðlægunum píplukvilla í nýrum hjá HIV-1 sýktum börnum á aldrinum 2 til <12 ára í klínísku rannsókninni GS-US-104-0352 (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Meta skal nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun og fosfat í sermi) fyrir meðferð og hafa eftirlit með henni meðan á meðferð stendur eins og hjá fullorðnum (sjá hér að ofan).

Umsjón með nýrnastarfsemi

Ef þéttni fosfats í sermi er staðfest sem <3,0 mg/dl (0,96 mmól/l) hjá barni sem fær tenófóvír tvísóproxíl, skal nýrnastarfsemi metin aftur innan viku, þ.m.t. með mælingum á þéttni glúkósa í blóði, kalíum í blóði og glúkósa í þvagi (sjá kafla 4.8, aðlægunum píplukvilli). Ef grunur leikur á afbrigðileika í nýrum eða slíkt greinist skal leita viðeigandi sérfræðiráðgjafar hjá nýrnasérfræðingi til þess að ákveða hvort rjúfa skuli meðferð með tenófóvír tvísóproxíl. Einnig má íhuga að rjúfa meðferð með tenófóvír tvísóproxíl ef nýrnastarfsemi versnar smátt og smátt og engar aðrar orsakir liggja fyrir.

Samhliða lyfjagjöf og hætta á eiturverkunum á nýru

Sömu ráðleggingar eiga við og hjá fullorðnum (sjá hér að ofan).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með notkun tenófóvír tvísóproxíl hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Ekki skal hefja notkun tenófóvír tvísóproxíl hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi og hætta skal gjöf hjá börnum sem verða fyrir skertri nýrnastarfsemi meðan á meðferð með tenófóvír tvísóproxíl stendur.

Áhrif á bein

Tenófovír gæti dregið úr beinþéttni. Áhrif breytinga á beinþéttni í tengslum við tenófovír tvísóproxíl á langtíma heilbrigði beina eða hættu á beinbrotum í framtíðinni eru óviss (sjá kafla 5.1).

Ef afbrigðileiki í beinum greinist hjá börnum eða ef grunur leikur á slíku skal leita sérfræðiráðgjafar hjá innkirtlasérfræðingi og/eða nýrnasérfræðingi.

Lifrarsjúkdómar

Upplýsingar varðandi öryggi og verkun eru mjög takmarkaðar hvað varðar lifrarþega.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun tenófovír tvísóproxíl hjá HBV sýktum sjúklingum með lifrarsjúkdóm með lifrabilun og stig >9 samkvæmt Child-Pugh-Turcotte-skalanum (CPT). Þessir sjúklingar kunna að eiga meiri hættu á alvarlegum aukaverkunum á lifur og nýru. Því skal hafa náið eftirlit með lifrar/galls- og nýrnagildum hjá þessum sjúklingahópi.

Versnun lifrabólgu

Versnun meðan á meðferð stendur: Sjálfkrafa versnun langvinnrar lifrabólgu B er nokkuð algeng og einkennist af skammvinnri hækkun ALAT gilda í sermi. Þegar andveirumeðferð hefur verið hafin er hugsanlegt að ALAT gildi í sermi hækki hjá sumum sjúklingum (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi hafði þessi hækkun ALAT gilda í sermi yfirleitt ekki í för með sér hækkun á styrk gallrauða eða lifrabilun. Sjúklingar með skorpulifur geta átt meiri hættu á lifrarsjúkdómi með lifrabilun í kjölfar versnunar lifrabólgu og því á að hafa náið eftirlit með þeim meðan á meðferð stendur.

Versnun eftir að meðferð er hætt: Einnig hefur verið tilkynnt um bráða versnun lifrabólgu hjá sjúklingum sem hafa hætt meðferð gegn lifrabólgu B. Versnun eftir meðferð tengist venjulega hækkun HBV DNA og gengur oftast til baka af sjálfu sér. Hins vegar hefur verið tilkynnt um alvarlega versnun, þ.m.t. dauðsföll. Fylgjast skyldi með lifrarstarfsemi með reglulegu millibili, bæði með klínísku eftirliti og rannsóknum, í minnst 6 mánuði eftir að meðferð gegn lifrabólgu B er hætt. Ef við á má fyrirskipa að meðferð gegn lifrabólgu B sé hafin á ný. Hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur er ekki mælt með að meðferð sé hætt þar sem versnun lifrabólgu eftir að meðferð lýkur gæti leitt til lifrabilunar.

Versnun lifrarástands er einkar alvarleg og getur jafnvel valdið dauða hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm með lifrabilun.

Samhliða sýking lifrabólgu C eða D: Engin gögn liggja fyrir um verkun tenófovírs hjá sjúklingum með samhliða sýkingu af völdum lifrabólguveiru C eða D.

Samhliða sýking HIV-1 og lifrabólgu B: Vegna hættu á myndun HIV ónæmis skal aðeins nota tenófovír tvísóproxíl sem hluta af viðeigandi lyfjasamsetningu gegn retróveirum hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV/HBV. Hjá sjúklingum, sem fyrir hafa starfstruflun í lifur, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu, er aukin tíðni afbrigðilegrar lifrarstarfsemi við samsetta meðferð gegn retróveirum (CART, *combination antiretroviral therapy*) og skal hafa eftirlit með þeim í samræmi við hefðbundna starfshætti. Ef vísbendingar eru um versnun lifrarsjúkdómsins hjá slíkum sjúklingum verður að íhuga að rjúfa eða hætta meðferð. Hins vegar ber að hafa í huga að hækkun ALAT gilda getur verið hluti af HBV úthreinsun meðan á meðferð með tenófovíri stendur. Sjá hér á undan, *Versnun lifrabólgu*.

Notkun með tilteknum veirusýkingalyfjum við lifrabólgu C

Sýnt hefur verið fram á að samhliða gjöf tenófovír tvísóproxíl með ledipasvírs/sófosbúvírs, sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs eykur plasmáþéttni tenófovírs, sérstaklega þegar það er notað ásamt meðferð við alnæmisveiru (HIV) sem inniheldur tenófovír tvísóproxíl og lyfjahvarfahvata (ritónavír eða cobicistat). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófovír tvísóproxíl samhliða ledipasvíri/sófosbúvíri, sófosbúvíri/velpatasvíri eða sófosbúvíri/velpatasvíri/voxílaprevíri og lyfjahvarfahvata. Íhuga skal hugsanlega áhættu og ávinning sem samhliða gjöf ledipasvírs/sófosbúvírs, sófosbúvíri/velpatasvíri eða

sófosbúvíri/velpatasvíri/voxláprevíri og tenófóvír tvísóproxíl ásamt örvuðum HIV-próteasahemli (t.d. atazanavíri eða darúnavíri) hefur í för með sér, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa aukna hættu á nýrnabilun. Hafa skal eftirlit með aukaverkunum sem tengjast tenófóvír tvísóproxíl hjá sjúklingum sem fá ledipasvír/sófosbúvír, sófosbúvíri/velpatasvíri eða sófosbúvíri/velpatasvíri/voxláprevíri samhliða tenófóvír tvísóproxíl og örvuðum HIV-próteasahemli.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera af mismunandi stigum, sem koma greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem útsett hafa verið fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Mjög sjaldan hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á nógildandi tilmæli hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune reactivation syndrome)

Hjá HIV-smituðum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að CART er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmislifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hins vegar, þó er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað CART í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Aldraðir

Tenófóvír tvísóproxíl hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Þar sem líkur á skertri nýrnastarfsemi eru meiri hjá öldruðum en yngri sjúklingum skal gæta varúðar þegar tenófóvír tvísóproxíl er gefið öldruðum.

Hjálparefni

Virofob 245 mg filmuhúðaðar töflur innihalda laktósa. Þar af leiðandi skulu sjúklingar með galaktósaóþol, laktasapurrd eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* rannsókna og samkvæmt því sem vitað er um eyðingu tenófóvírs er lítil hætta á CYP450 milliverkunum tenófóvírs og annarra lyfja.

Ekki er mælt með samhliða notkun

Ekki skal gefa Virofob samhliða öðrum lyfjum sem innihalda tenófóvír tvísóproxíl.

Ekki skal gefa Virofob samhliða adefóvíri tvípívoxíli.

Dídanósín

Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf tenófóvírs tvísóproxíls og díadanósíns (sjá kafla 4.4 og töflu 1).

Lyf sem hverfa brott um nýru

Þar sem tenófóvír hverfur fyrst og fremst brott um nýrun getur samhliða lyfjagjöf tenófóvírs tvísóproxíls og lyfja sem draga úr nýrnastarfsemi eða eru í samkeppni um virka pípluseytingu með flutningspróteinunum hOAT 1, hOAT 3 eða MRP 4 (t.d. cídófóvír) aukið styrk tenófóvírs í sermi og/eða lyfsins sem er gefið samhliða.

Forðast skal notkun tenófóvír tvísóproxíl sé verið að nota lyf með eiturverkun á nýru eða hafi þau verið notuð nýverið. Nokkur dæmi um slík lyf eru, en eru ekki bundin við, amínóglýkósíðar, amfóterísín B, foskarnet, gancíklóvír, pentamidín, vankómýsín, cídófóvír eða interleukín-2 (sjá kafla 4.4).

Þar sem takrólímus getur haft áhrif á nýrnastarfsemi er mælt með nánu eftirliti þegar það er gefið samhliða tenófóvíri tvísóproxíli.

Aðrar milliverkanir

Milliverkanir á milli tenófóvírs tvísóproxíls og annarra lyfja eru taldar upp í töflu 1 hér á eftir (aukning er gefin til kynna sem „↑“, lækkun sem „↓“ og engin breyting sem „↔“).

Tafla 1: Milliverkanir á milli tenófóvírs tvísóproxíls s og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
SÝKLALYF		
Andretróveirulyf		
Próteasahemlar		
Atazanavír/rítónavír (300 einu sinni á dag/100 einu sinni á dag)	Atazanavír: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenófóvír: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvíri, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi. (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C_{max} , C_{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófovír tvísóproxíli
Lopinavír/rítónavír (400 tvísvar sinnum á dag/100 tvivar sinnum á dag)	Lopinavír/rítónavír: Engin marktæk áhrif á lopinavír/rítónavír Lyfjahvarfabreytur. Tenófovír: AUC: ↑ 32% C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51%	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófovíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófovíri, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi. (sjá kafla 4.4).
Darunavír/rítónavír (300/100 tvísvar sinnum á dag)	Darunavír Engin marktæk áhrif á darunavír/rítónavír Lyfjahvarfabreytur. Tenófovír: AUC: ↑ 22% C_{min} : ↑ 37%	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófovíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófovíri, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi. (sjá kafla 4.4).
NRTIs		
Dídanósín	Þegar tenófovír tvísóproxíl er gefið samhliða dídanósíni leiðir það til 40-60% aukningar á altækri útsetningu fyrir dídanósíni.	Ráðið er frá því að gefa tenófovír tvísóproxíl og dídanósín samhliða (sjá kafla 4.4). Aukin altæk útsetning fyrir dídanósíni getur aukið hættuna á aukaverkunum sem tengjast dídanósíni. Mjög sjaldan hefur verið greint frá brisbólgu og mjólkursýrublóðsýringu, stundum banvænum. Samhliða gjöf tenófovír tvísóproxíl og dídanósíns (400 mg skammtar á dag) hefur verið sett í sambandi við verulega lækkaða CD4 frumutalningu, hugsanlega vegna milliverkunar innan frumu sem eykur fosfórýlerað (þ.e. virkt) dídanósín. Minnkaður skammtur af dídanósíni (250 mg) gefinn samhliða meðferð með tenófovír tvísóproxíl hefur verið tengdur við háa tíðni meðferðarbrests (virological failure) við ýmsar prófaðar meðferðasamsetningar til meðferðar gegn HIV-1 sýkingu.
Adefóvír tvípívoxíl	AUC: ↔ C_{max} : ↔	Ekki skal gefa tenófovír tvísóproxíl samtímis adefóvír tvípívoxíli (sjá kafla 4.4).
Entekavír	AUC: ↔ C_{max} : ↔	Engar klínískt marktækar milliverkanir urðu á lyfjahvörfum þegar tenófovír tvísóproxíl var gefið samhliða entekavíri.
Veirusýkingalyf við lifrabólgu C		

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófovír tvísóproxíli
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + atazanavír/rítónavír (300 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófovír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)¹</p>	<p>Ledipasvír: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Atazanavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófovír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Aukin plasmaþéttni tenófovírs vegna samhliða gjafar tenófovír tvísóproxíl fúmarats, ledipasvírs/sófosbúvírs og atazanavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófovír tvísóproxíl fúmarati, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófovír tvísóproxíl fúmarats við notkun samhliða ledipasvíri/sófosbúvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. ritónavíri eða cobicistati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi, ef aðrir möguleikar eru ekki til staðar (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + darunavír/ritónavír (800 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófovír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)¹</p>	<p>Ledipasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darúnavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabín:</p>	<p>Aukin plasmaþéttni tenófovírs vegna samhliða gjafar tenófovír tvísóproxíl fúmarats, ledipasvírs/sófosbúvírs og darunavírs/ritónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófovír tvísóproxíl fúmarati, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófovír tvísóproxíl fúmarats við notkun samhliða ledipasvíri/sófosbúvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. ritónavíri eða cobicistati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi, ef aðrir möguleikar eru ekki til staðar (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhlíða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Ledipasvír: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavírenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>Ekki er mælt með skammtaþlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíl fúmarati, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi. (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/rilpivírín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/25 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Ledipasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivírín: AUC: ↔</p>	<p>Ekki er mælt með skammtaþlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíl fúmarati, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi. (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófovír tvísóproxíli
	C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófovír: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91%	
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + atazanavír/rítónavír (300 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/tenófovír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ₂ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% Velpatasvír: AUC: ↑ 142% C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 301% Atazanavír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 39% Rítónavír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 29% Emtrícítabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófovír: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 39%	Aukin plasmabéttni tenófovírs vegna samhliða gjafar tenófovír tvísóproxíls, sófosbúvírs/velpatasvírs og atazanavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófovír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófovír tvísóproxíls við notkun samhliða sófosbúvíri/velpatasvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða cobicistati). Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + darúnnavír/rítónavír (800 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/tenófovír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↓28% C _{max} : ↓ 38% GS-331007 ₂ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvír: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% C _{min} : ↔ Darúnnavír: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Aukin plasmabéttni tenófovírs vegna samhliða gjafar tenófovír tvísóproxíls, sófosbúvírs/velpatasvírs og darúnnavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófovír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófovír tvísóproxíls við notkun samhliða sófosbúvíri/velpatasvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða cobicistati). Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhlíða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
	<p>C_{min}: ↔</p> <p>Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	
<p>Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag)</p> <p>+ lópínavír/rítónavír: (800 mg/200 mg einu sinni á dag)</p> <p>+ emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lópínavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Aukin plasmabéttni tenófóvírs vegna samhlíða gjafar tenófóvír tvísóproxíls, sófosbúvírs/velpatasvírs og lópínavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhlíða sófosbúvíri/velpatasvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða cobicistati). Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag)</p> <p>+ raltegravír (400 mg tvísvar á dag) + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhlíða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
(200 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	
<p>Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag)</p> <p>+ efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír dísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavírenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	<p>Gert er ráð fyrir að samtímis gjöf sófosbúvírs/velpatasvírs og efavírenz minnki plasmabættni velpatasvírs. Ekki er mælt með samhlíða gjöf sófosbúvírs/velpatasvírs með lyfjameðferð sem felur í sér efavírenz.</p>
<p>Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag)</p> <p>+ emtrícítabín/rilpivírín/tenófóvír dísóproxíl (200 mg/25 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Hafa skal náði eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhlíða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
	Velpatasvír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivírín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 44% C _{min} : ↑ 84%	
Sófosbúvír/velpatasvír/ voxílaprevír (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg einu sinni á dag) ³ + darúnavír (800 mg einu sinni á dag) + rítónavír (100 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : N/A GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Velpatasvír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Voxílaprevír: AUC: ↑ 143% C _{max} : ↑ 72% C _{min} : ↑ 300% Darúnavír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 34% Rítónavír: AUC: ↑ 45% C _{max} : ↑ 60% C _{min} : ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	Aukin plasmabættni tenófóvírs vegna samhlíða gjafar tenófóvír tvísóproxíls, sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs og darúnavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhlíða sófosbúvíri/velpatasvíri/voxílaprevíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða cobicistati). Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔	Ekki þarf að breyta skömmtum.

Lyf eftir meðferðarsvæðum (skammtur í mg)	Áhrif á lyfjastyrk Meðal prósentubreyting í AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar fyrir samhliða lyfjagjöf með 245 mg tenófóvír tvísóproxíli
	C _{max} : ↓ 23% Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	

¹ Gögn mynduð við samhliða skömmtun með ledipasvíri/sófosbúvíri. Dreifð gjöf (með 12 klst. millibili) skilaði svipuðum niðurstöðum.

² Aðalumbrotsefni sófosbúvírs í blóðrás.

³ Rannsókn með 100 mg aukaskammti af voxílaprevíri til að ná útsetningu fyrir voxílaprevíri sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með HCV-smit.

Rannsóknir á öðrum lyfjum

Engar klínískt marktækar milliverkanir urðu á lyfjahvörfum þegar tenófóvír tvísóproxíl var gefið samhliða emtrícítabíni, lamívúdíni, indínávíri, efavírenzi, nelfínávíri, sakvínávíri (örvaðan af rítónávíri), metadóni, ríbavíríni, rifampicíni, takrólímus eða hormónagetnaðarvörninni norgestímat/etínýli estradíóli.

Tenófóvír tvísóproxíl skal taka inn með fæðu, þar sem fæða eykur aðgengi tenófóvírs (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Mikið magn upplýsinga liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (fleiri en 1.000 þunganir) og þær benda til þess að tenófóvír tvísóproxíl valdi hvorki vansköpun né eiturveknum á fóstur/nýbura. Dýrarrannsóknir benda ekki til eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3). Íhuga má notkun tenófóvír tvísóproxíl á meðgöngu ef nauðsyn krefur.

Í heimildum hefur verið sýnt fram á að tenófóvír tvísóproxíl á þriðja þriðjungi meðgöngu dregur úr hættunni á að HBV berist frá móður til ungbarns ef tenófóvír tvísóproxíl er gefið mæðrum, til viðbótar við lifrabólgu B ónæmisglóbúlín og bóluefni gegn lifrabólgu B handa ungbörnum.

Í þremur klínískum samanburðarrannsóknum var alls 327 þunguðum konum með langvinna HBVsýkingu gefið tenófóvír tvísóproxíl (245 mg) einu sinni á dag frá 28. til 32. viku meðgöngu og í 1 til 2 mánuði eftir fæðingu; konum og ungbörnum þeirra var fylgt eftir í allt að 12 mánuði eftir fæðingu. Ekkert öryggismerki kom í ljós út frá þessum gögnum.

Brjóstgjöf

Ef eftirlit með nýburanum og fyrirbyggjandi ráðstafanir við fæðingu að því er varðar lifrabólgu B eru almennt viðunandi, má móðir með lifrabólgu B hafa barnið á brjósti.

Tenófóvír skilst út í brjóstamjólk í mjög litlu magni og útsetning barna með brjóstamjólk er talin óveruleg. Þótt langtímagögn séu takmörkuð hefur ekki verið greint frá neinum aukaverkunum hjá börnum á brjósti og HBV smitaðar mæður sem nota tenófóvír tvísóproxíl mega hafa barn á brjósti.

Til að koma í veg fyrir að HIV smit berist til barnsins er mælt með því að mæður með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

Frjósemi

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif tenófóvír tvísóproxíl á frjósemi.

Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa tenófóvír tvísóproxíl á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar skal upplýsa sjúklinga um að greint hefur verið frá tilvikum um sundl meðan á meðferð með tenófóvír tvísóproxíl stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggismynstrum

HIV-1 og lifrabólga B: Í mjög sjaldgæfum atvikum hefur verið tilkynnt um skerta nýrnastarfsemi, nýrnabilun og aðlægan píplukvilla í nýrum (þ.m.t. Fanconi heilkenni) sem leiða stundum til afbrigðileika í beinum (sem stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti) hjá sjúklingum sem fengu tenófóvír tvísóproxíl. Mælt er með eftirliti með nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem fá tenófóvír (sjá kafla 4.4).

HIV-1: Búast má við að hjá u.þ.b. þriðjungi sjúklinga komi fram aukaverkanir í tengslum við meðferð með tenófóvír tvísóproxíl samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum. Yfirleitt er um að ræða vægar eða miðlungsalvarlegar aukaverkanir frá meltingarvegi. Um 1% fullorðinna sjúklinga í meðferð með tenófóvír tvísóproxíl hættu meðferð vegna meltingartruflana.

Lifrabólga B: Búast má við að hjá u.þ.b. fjórðungi sjúklinga komi fram aukaverkanir í tengslum við meðferð með tenófóvír tvísóproxíl, yfirleitt vægar. Í klínískum rannsóknum á HBV sýktum sjúklingum var algengasta aukaverkunin af tenófóvír tvísóproxíl ógleði (5,4%).

Tilkynnt hefur verið um bráða versnun lifrabólgu hjá sjúklingum í meðferð og hjá sjúklingum sem hafa hætt meðferð gegn lifrabólgu B (sjá kafla 4.4).

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Mat á aukaverkunum tenófóvír tvísóproxíls er byggt á öryggisgögnum úr klínískum rannsóknum og reynslu í kjölfar markaðssetningar. Allar aukaverkanir koma fram á töflu 2.

Klínískar rannsóknir í tengslum við HIV-1: Mat á aukaverkunum í gögnum úr klínískri rannsókn í tengslum við HIV-1 er byggt á reynslu úr tveimur rannsóknum á 653 meðferðarreindum sjúklingum, sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl (fjöldi = 443) eða lyfleysu (fjöldi = 210) ásamt öðrum andretróveirulyfjum í 24 vikur og einnig úr tvíblindri rannsókn með samanburði við annað lyf þar sem 600 sjúklingar sem ekki höfðu fengið meðferð áður fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli 245 mg (fjöldi = 299) eða stavúdíni (fjöldi = 301) ásamt lamívúdíni og efavírensi í 144 vikur.

Klínískar rannsóknir í tengslum við lifrabólgu B: Mat á aukaverkunum í gögnum úr klínískri rannsókn í tengslum við HBV er aðallega byggt á reynslu úr tveimur tvíblindum samanburðarrannsóknum þar sem 641 fullorðinn sjúklingur með langvinna lifrabólgu B og lifrarsjúkdóm í jafnvægi fékk meðferð með tenófóvír tvísóproxíli 245 mg daglega (n = 426) eða adefóvír tvíþívoxíli 10 mg daglega (n = 215) í 48 vikur. Aukaverkanir sem fram komu við áframhaldandi meðferð í 384 vikur voru í samræmi við öryggismynstur tenófóvír tvísóproxíl. Eftir upphafsversnun sem var u.þ.b. -4,9 ml/mín. (með Cockcroft-Gault-jöfnu) eða -3,9 ml/mín./1,73-m² (með MDRD-jöfnu, *modification of diet in renal disease*) eftir fyrstu 4 vikur meðferðar, var árleg versnun á nýrnastarfsemi frá upphafsgildi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl -1,41 ml/mín. á ári (með Cockcroft-Gault-jöfnu) og -0,74 ml/mín./1,73 m² á ári (með MDRD-jöfnu).

Sjúklingar með lifrarsjúkdóm með lifrabílin: Öryggismynstur tenófóvír tvísóproxíl hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm með lifrabílin var metið í tvíblindri rannsókn með samanburði við virkt lyf (GS-US-174-0108) þar sem fullorðnir sjúklingar fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl (n = 45) eða emtrícítabíni ásamt tenófóvír tvísóproxíl (n = 45) eða entekavíri (n = 22) í 48 vikur.

Í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl hættu 7% sjúklinga meðferð vegna aukaverkana; hjá 9% sjúklinga varð vart við staðfesta aukningu kreatíníns í sermi um >0,5 mg/dl eða staðfest fosfat í sermi sem nemur <2 mg/dl út viku 48; Það var enginn tölfræðilega marktækur munur á samsettu hópnum sem fengu tenófóvír og hópnum sem fékk entekavír. Eftir 168 vikur upplifðu 16% (7/45) í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl, 4% (2/45) í hópnum sem fékk emtrícítabín auk tenófóvír tvísóproxíl og 14% (3/22) í hópnum sem fékk entekavír brugðið þol. Hjá þrettán prósent (6/45) í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl, 13% (6/45) í hópnum sem fékk emtrícítabín auk tenófóvír tvísóproxíl og 9% (2/22) í hópnum sem fékk entekavír kom fram staðfest aukning kreatíníns í sermi $\geq 0,5$ mg/dl eða staðfest fosfat í sermi sem nemur <2 mg/dl.

Í viku 168, hjá þessum hópi sjúklinga sem voru með lifrarsjúkdóm með lifrabílin, var tíðni dauðsfalla 13% (6/45) í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl, 11% (5/45) í hópnum sem fékk emtrícítabín auk tenófóvír tvísóproxíl og 14% (3/22) í hópnum sem fékk entekavír. Tíðni lifrarfrumkrabbameins var 18% (8/45) í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl, 7% (3/45) í hópnum sem fékk emtrícítabín auk tenófóvír tvísóproxíl og 9% (2/22) í hópnum sem fékk entekavír.

Einstaklingar með há CPT upphafsgildi áttu meiri hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B sem er ónæm fyrir lamívúdíní: Engra nýrra aukaverkana tengdum tenófóvír tvísóproxíl varð vart í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn (GS-US-174-0121) þar sem 280 sjúklingar, sem voru ónæmir fyrir lamívúdíní, fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl (n = 141) eða emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíl (n = 139) í 240 vikur.

Þær aukaverkanir sem virðast tengjast (a.m.k gætu tengst) meðferð eru taldar upp hér á eftir. Aukaverkunum er skipt niður eftir líffærakerfum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: *mjög algengar* ($\geq 1/10$), *algengar* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), *sjaldgæfar* ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eða *mjög sjaldgæfar* ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Tafla 2: Tafla með samantekt á aukaverkunum tengdum tenófóvír tvísóproxíl, byggt á reynslu af klínískri rannsókn og í kjölfar markaðssetningar.

Tíðni	Tenófóvír tvísóproxíl
<i>Efnaskipti og næring:</i>	
Mjög algengar:	blóðfosfatsskortur ¹
Sjaldgæfar:	blóðkalíumlækkun ¹
Mjög sjaldgæfar:	mjólkursýrublóðsýring
<i>Taugakerfi:</i>	
Mjög algengar:	sundl
Algengar:	höfuðverkur
<i>Meltingarfæri:</i>	
Mjög algengar:	niðurgangur, uppköst, ógleði
Algengar:	kviðverkir, þaninn kviður, vindgangur
Sjaldgæfar:	brísbólga
<i>Lifur og gall:</i>	
Algengar:	auknir transamínasar

Tíðni	Tenófovír tvísóproxíl
Mjög sjaldgæfar:	fituhrönnun í lifur, lifrabólga
<i>Húð og undirhúð:</i>	
Mjög algengar:	útbrot
Mjög sjaldgæfar:	ofsabjúgur
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>	
Algengar:	minnkuð beinþéttni ³
Sjaldgæfar:	rákvöðvalýsa ¹ , vöðvaslen ¹
Mjög sjaldgæfar:	beinmeyra (kemur fram sem beinverkur og stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti) ^{1, 2} , vöðvakvilli ¹
<i>Nýru og þvaggfæri:</i>	
Sjaldgæfar:	hækkað kreatínín, aðlægur píplukvilli í nýrum (þ.m.t. Fanconi heilkenni)
Mjög sjaldgæfar:	bráð nýrnabilun, nýrnabilun, brátt pípludrep, nýrnabólga (þ.m.t. bráð millivefnsnýrnabólga) ² , nýrnaþvaghlaup (<i>nephrogenic diabetes insipidus</i>)
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	
Mjög algengar:	þróttleysi
Algengar:	þreyta

¹ Þessi aukaverkun kann að koma fram sem afleiðing aðlægs píplukvilla í nýrum. Hún er ekki talin vera í orsakasamhengi við tenófovír tvísóproxíl þegar þessi sjúkdómur er ekki til staðar.

² Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar en ekki varð vart við hana í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum eða við undanþágumeðferð með tenófovír tvísóproxíl. Tíðniflokkurinn var áætlaður samkvæmt tölfræðilegum útreikningi, byggt á heildarfjölda sjúklinga sem fengu tenófovír tvísóproxíl í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum og undanþágumeðferðinni (n = 7.319).

³ Tíðni þessarar aukaverkunar var áætluð byggt á öryggisupplýsingum úr mismunandi klínískum rannsóknum með tenófovír tvísóproxíli hjá sjúklingum sem voru sýktir af HBV. Sjá einnig kafla 4.4 og 5.1.

Lýsing á völdum aukaverkunum

HIV-1 og lifrabólga B:

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem tenófovír getur valdið nýrnaskaða er mælt með eftirliti með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.8 *Samantekt á öryggismynstrum*). Aðlægur píplukvilli í nýrum gekk venjulega til baka eða batnaði eftir að notkun tenófovír tvísóproxíl var hætt. Hjá sumum sjúklingum gekk versnun kreatínínúthreinsunar ekki algjörlega til baka þrátt fyrir að notkun tenófovír tvísóproxíl væri hætt. Sjúklingar sem eiga skerta nýrnastarfsemi á hættu (svo sem sjúklingar með áhættuþætti við grunnviðmið, langt genginn HIV-sjúkdóm, eða sjúklingar sem fengu samhliða lyf með eiturverkun á nýru) eiga aukna hættu því að ná ekki fullum bata hvað varðar nýrnastarfsemi þrátt fyrir að notkun tenófovír tvísóproxíls sé hætt (sjá kafla 4.4).

Mjólkursýrublóðsýring

Greint hefur verið frá tilvikum mjólkursýrublóðsýringar með tenófovír tvísóproxíl einu og sér eða í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum. Sjúklingar með áhættuþætti eins og sjúklingar með ómeðhöndlaðan lifrarsjúkdóm eða sjúklingar sem fá samhliða lyf sem þekkt er að valda mjólkursýrublóðsýringu, eru í aukinni hættu á að fá alvarlega mjólkursýrublóðsýringu meðan á meðferð með tenófovír tvísóproxíl stendur, þar á meðal banvæna.

HIV-1:

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune reactivation syndrome)

Hjá HIV-smituðum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsofnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmislifrarbólga). Hins vegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Beindrep

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun CART í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Lifrabólga B:

Versnun lifrabólgu meðan á meðferð stendur

Í rannsókn á sjúklingum sem ekki höfðu fengið núkleósíð áður kom fram hækkun ALAT gilda sem nam >10 sinnum ULN (eðlileg efri mörk) og >2 sinnum frá upphafsgildum hjá 2,6% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með tenófóvír tvísóproxíl. Miðgildistími fram að hækkun ALAT gilda var 8 vikur, gildin gengu til baka með áframhaldandi meðferð og í flestum tilfellum tengdist hækkunin minnkun veirufjölda sem nam $\geq 2 \log_{10}$ eintök/ml sem kom fram fyrir eða samtímis hækkun ALAT gilda. Mælt er með reglubundnu eftirliti á lifrarstarfsemi á meðan meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Versnun lifrabólgu eftir að meðferð var hætt

Hjá HBV sýktum sjúklingum hafa komið fram klínísk og rannsóknartengd merki um versnun lifrabólgu eftir að HBV meðferð var hætt (sjá kafla 4.4).

Börn

HIV-1

Mat á aukaverkunum er byggt á tveimur slembiröðuðum rannsóknum (rannsókn GS-US-104-0321 og GS-US-104-0352) á 184 börnum sem sýkt voru af HIV-1 (á aldrinum 2 til <18 ára) og fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl ($n = 93$) eða lyfleysu/virku samanburðarlyfi ($n = 91$) samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum í 48 vikur (sjá kafla 5.1). Aukaverkanir sem fram komu hjá börnum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl voru í samræmi við það sem kom fram í klínískum rannsóknum á tenófóvír tvísóproxíl hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8 *Tafla með samantekt á aukaverkunum* og 5.1).

Tilkynnt hefur verið um minnkaða beinþéttni hjá börnum. Hjá unglíngum sem sýktir voru af HIV-1 reyndist Z stig beinþéttni lægra hjá einstaklingum sem fengu tenófóvír tvísóproxíl en hjá einstaklingum sem fengu lyfleysu. Hjá börnum sem voru sýkt af HIV-1 reyndist Z stig beinþéttni lægra hjá einstaklingum sem skiptu yfir í tenófóvír tvísóproxíl en hjá einstaklingum sem héldu áfram meðferð með stavúdíni eða zídóvúdíni (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Í rannsókn GS-US-104-0352 hættu 8 af 89 börnum (9,0%) sem voru útsett fyrir tenófóvír tvísóproxíli (miðgildi tenófóvír tvísóproxíl útsetningar 331 vika) notkun rannsóknarlyfsins vegna aukaverkana á nýru. Fimm þátttakendur (5,6%) sýndu rannsóknarniðurstöður sem voru í klínísku samræmi við aðlægan píplukvilla í nýrum og þar af hættu 4 meðferð með tenófóvír tvísóproxíli. Sjö sjúklingar voru með áætlaða gauklasíun (GFR) á bilinu 70 til 90 ml/mín./1,73 m². Af þeim fengu 3 sjúklingar klínískt marktæka lækkun á áætlaðri gauklasíun, sem gekk til baka eftir að meðferð með tenófóvír tvísóproxíli var hætt.

Langvinn lifrabólga B

Mat á aukaverkunum er byggt á slembiraðaðri rannsókn (rannsókn GS-US-174-0115) á 106 unglíngum (á aldrinum 12 til <18 ára) með langvinna lifrabólgu B sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl 245 mg ($n = 52$) eða lyfleysu ($n = 54$) í 72 vikur og á slembiraðaðri rannsókn (rannsókn GS-US-174-0144) hjá 89 sjúklingum með langvinna lifrabólgu B (2 til <12 ára) sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli ($n = 60$) eða lyfleysu ($n = 29$) í 48 vikur. Aukaverkanirnar sem fram komu hjá börnum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl voru í samræmi við þær sem fram komu í klínískum rannsóknum á tenófóvír tvísóproxíl hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8 *Tafla með samantekt á aukaverkunum* og 5.1).

Tilkynnt hefur verið um minnkaða beinþéttni í börnum með lifrabólgu B. Hjá einstaklingum sem fengu tenófóvír tvísóproxíl reyndist Z stig beinþéttni lægra en hjá einstaklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Tenófóvír tvísóproxíl hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Þar sem líkur á skertri nýrnastarfsemi eru meiri hjá öldruðum sjúklingum skal gæta varúðar þegar tenófóvír tvísóproxíl er gefið öldruðum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Þar sem tenófóvír tvísóproxíl kann að valda eiturverkunum á nýrnastarfsemi er mælt með nánu eftirliti með nýrnastarfsemi fullorðinna sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi sem eru meðhöndlaðir með tenófóvír (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2). Ekki er mælt með notkun tenófóvír tvísóproxíl hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Við ofskömmun skal fylgjast náið með sjúklingi um merki eitrunar (sjá kafla 4.8 og 5.3), og gefa viðeigandi stuðningsmeðferð eftir þörfum.

Meðferð

Tenófóvír er hægt að fjarlægja með blóðskilun; miðgildi úthreinsunar tenófóvírs við blóðskilun er 134 ml/mín. Ekki er vitað hvort unnt er að fjarlægja tenófóvír með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækri notkunar; núkleósíða og núkleótíða bakritahemlar, ATCflokkur: J05AF07.

Verkunarháttur og lyfhrif

Tenófóvír tvísóproxíl súkkinat er súkkinatsalt forlyfsins tenófóvír tvísóproxíl. Tenófóvír tvísóproxíl frásogast og umbrotar í virka efnið tenófóvír, sem er núkleósíð einfosfat hliðstæða (núkleótíð). Tenófóvír umbrotar síðan í virka umbrotsefnið tenófóvír tvífosfat, sem er nauðbundið og kemur í veg fyrir lengingu keðjunnar. Helmingunartími tenófóvír tvífosfats er 10 stundir innan virkjaðra, og 50 stundir innan óvirkjaðra útlægra einkjarna blóðfrumna (*peripheral blood mononuclear cells, PBMCs*). Tenófóvír tvífosfat hamlar HIV-1 bakritun og HBV fjölliðunarensími með beinni samkeppni um bindistaði innan erfðaefnisins, og eftir innlimun inn í desoxýríbósakjarnsýruna, með því að koma í veg fyrir lengingu DNA keðjunnar. Tenófóvír tvífosfat er veikur hemill fjölliðunarensíma α , β , og γ . Þéttni allt að 300 $\mu\text{mól/l}$ af tenófóvíri sýndi engin áhrif á orkukorna DNA eða á framleiðslu mjólkursýru, *in vitro*.

Gögn varðandi HIV

In vitro andveiruvirkni fyrir HIV: Magn tenófóvírs sem nægir til að ná 50% hömlun (EC_{50}) í HIV-1_{III}B ræktuðum villistofni er 1-6 $\mu\text{mól/l}$ í eítillfrumulínum og 1,1 $\mu\text{mól/l}$ gegn HIV-1, tegund B stofni í

útlægri einkjarna blóðfrumu (PBMCs). Tenófóvír er einnig virkt gegn HIV-1 undirstofnum A, C, D, E, F, G og O og gegn HIV_{BAL} frumeinkjörnungum/átfrumum. Tenófóvír er einnig virkt *in vitro* gegn HIV-2, með meðaltals hömlunargildi (EC₅₀) 4,9 μmól/l í MT-4 frumum.

Ónæmi: Valdir voru *in vitro* og hjá nokkrum sjúklingum (sjá Verkun og öryggi) HIV 1 stofnar með minna næmi fyrir tenófóvíri og sem tjáðu K65R stökkbreytingu í bakritum. Forðast skal notkun tenófóvír tvísóproxíl hjá sjúklingum sem áður hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum með veirustofna þar sem K65R stökkbreytinguna er að finna (sjá kafla 4.4). Að auki var K70E skiptihvarf í HIV-1 bakrita valið af tenófóvíri og veldur örlítilli minnkun á næmi fyrir tenófóvíri.

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem þegar höfðu fengið meðferð var and-HIV virkni tenófóvír tvísóproxíls 245 mg metin gegn HIV-1 stofnum sem voru ónæmir fyrir nukleósíðhömlum. Niðurstöðurnar gáfu til kynna að sjúklingar þar sem HIV tjáði 3 eða fleiri stökkbreytingar tengdar týmídínhlíðstæðum (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) sem fólu í sér annaðhvort M4IL eða L210W stökkbreytingu í bakritum, sýndu minnkaða svörun gagnvart meðferð með tenófóvír tvísóproxíli 245 mg.

Verkun og öryggi

Í rannsóknum sem stóðu yfir í 48 vikur og 144 vikur hefur verið sýnt fram á áhrif tenófóvír tvísóproxíl hjá þeim sem hafa fengið meðferð áður og þeim sem ekki hafa fengið meðferð áður, talið í sömu röð.

Í GS-99-907 rannsókninni fengu 550 meðferðarreyndir fullorðnir sjúklingar lyfleysu eða 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli í 24 vikur. Meðalfjöldi CD4 fruma í upphafi var 427 frumur/mm³, meðalfjöldi HIV-1 RNA í upphafi var 3,4 log₁₀ eintök/ml (78% sjúklinga höfðu veirufjölda <5.000 eintök/ml) og meðallengd fyrri HIV meðferðar var 5,4 ár. Greining í upphafi á arfgerð HIV veira sem einangraðar voru frá 253 sjúklingum sýndi að 94% sjúklinganna höfðu ónæmi vegna HIV-1 stökkbreytingar sem tengjast nukleósíða bakritahemlum, 58% höfðu stökkbreytingar sem tengjast próteasahemlum og 48% höfðu stökkbreytingar sem tengjast bakritahemlum, sem eru ekki nukleósíð.

Í 24. viku voru breytingar á vegnu meðaltali á tíma frá upphafsgildi HIV-1 RNA í plasma (DAVG₂₄) -0,03 log₁₀ eintök/ml hjá þeim sem fengu lyfleysu og -0,61 log₁₀ eintök/ml hjá þeim sem fengu 245mg af tenófóvír tvísóproxíli (p <0,0001). Tölfræðilega marktækur munur, tenófóvír tvísóproxíl, 245 mg, í hag, kom fram í 24. viku, á breytingu á vegnu meðaltali á tíma (DAVG₂₄) frá upphafsfjölda CD4 frumna (+13 frumur/mm³ fyrir tenófóvír tvísóproxíl, 245 mg, en -11 frumur/mm³ fyrir lyfleysu, p-gildi = 0,0008). Andveirusvar við tenófóvír tvísóproxíl entist allar 48 vikurnar (DAVG₄₈ var -0,57 log₁₀ eintök/ml, hlutfall sjúklinga með HIV-1 RNA undir 400 eintök/ml var 41% og undir 50 eintök/ml 18%). Átta sjúklingar (2%) sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli 245 mg þróuðu með sér K65R stökkbreytinguna innan fyrstu 48 viknanna.

Rannsókn GS-99-903 var 144 vikna, tvíblind rannsókn með samanburði við virkt lyf þar sem metin var virkni og öryggi tenófóvír tvísóproxíls 245 mg miðað við stavúdín þegar lyfin eru notuð samhliða lamívúdíni og efavírensi hjá HIV-1 sýktum fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð gegn retróveirum áður. Meðalgrunnildi CD4 frumutalningar var 279 frumur/mm³, meðalgrunnildi HIV-1 RNA í plasma var 4,91 log₁₀ eintök/ml, 19% sjúklinga höfðu HIV-1-sýkingu með einkennum og 18% höfðu alnæmi. Sjúklingum var skipað í hópa eftir grunnildum HIV-1 RNA og CD4 talningar. Fjórutfu og þrjú prósent sjúklinga höfðu í upphafi veirufjölda >100.000 eintök/ml og 39% höfðu CD4 frumutalningu <200 frumur/ml.

Þegar tekið var mið af öllum þátttakendum (intent to treat analysis) (tilvik þar sem gögn týndust eða skipt var um meðferð gegn retróveirum talin með tilvikum þar sem meðferð mistókst) voru 80% sjúklinga með HIV-1 RNA undir 400 eintök/ml og 76% sjúklinga með undir 50 eintök/ml í 48. viku meðferðar í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl 245 mg miðað við 84% og 80% í hópnum sem fékk stavúdín. Í 144. viku voru 71% sjúklinga með HIV-1 RNA undir 400 eintök/ml og 68% sjúklinga með undir 50 eintök/ml í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl 245 mg miðað við 64% og 63% í hópnum sem fékk stavúdín.

Meðalbreyting frá grunnildum HIV-1 RNA og CD4 talningar í 48. viku meðferðar var svipuð í báðum meðferðarhópum (-3,09 og -3,09 log₁₀ eintök/ml; +169 og 167 frumur/mm³ í tenófóvír tvísóproxíl 245 mg og stavúdín hópnum, í þeirri röð). Í 144. viku meðferðar hélst meðalbreyting frá grunnildum svipuð í báðum meðferðarhópum (-3,07 og -3,03 log₁₀ eintök/ml; +263 og +283 frumur/mm³ í tenófóvír tvísóproxíl 245 mg og stavúdín hópnum, í þeirri röð). Samræmi var í svörum við meðferð með tenófóvír tvísóproxíli 245 mg hver sem grunnildi HIV-1 RNA og CD4 talningar voru.

K65R stökkbreytingin sást í örlítið hærra hlutfalli sjúklinga í tenófóvír tvísóproxíl hópnum en í virka samanburðarhópnum (2,7% á móti 0,7%). Þol gegn efavírensi og lamívúdín kom annaðhvort fram á undan eða samtímis þróun K65R í öllum tilvikum. Átta sjúklingar voru með HIV sem sýndi K65R í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl 245 mg; 7 þessara tilvika komu fram á fyrstu 48 vikum meðferðar og það síðasta í 96. viku. Ekki reyndist verða frekari myndun K65R allt að 144. viku. Einn sjúklingur í arminum með tenófóvír tvísóproxíli sýndi fram á K70E skiptihvarf veirunnar. Hvorki arfgerðar- né svipgerðargreining gaf til kynna aðrar leiðir lyfjapöls gegn tenófóvíri.

Gögn varðandi HBV

In vitro andveiruvirkni fyrir HBV: Andveiruvirkni tenófóvírs gegn HBV *in vitro* var metin í HepG2 2.2.15 frumulínunni. EC₅₀ gildin fyrir tenófóvír voru á bilinu 0,14 til 0,15 µmól/l og CC₅₀ (50% styrkur frumueiturhrifa) gildi >100 µmól/l.

Ónæmi: Ekki hafa komið í ljós neinar HBV stökkbreytingar í tengslum við ónæmi fyrir tenófóvír tvísóproxíl (sjá Verkun og öryggi). Í frumuprófum sýndu HBV stofnar sem tjáðu rtV173L, rtL180M, og rtM204I/V stökkbreytingar í tengslum við lamívúdín og telbívúdín sýndu ónæmi fyrir tenófóvíri sem var 0,7-3,4 sinnum meiri en hjá villistofni veiru. HBV stofnar sem tjáðu rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V og rtM250V stökkbreytingar í tengslum við ónæmi fyrir entekavíri sýndu ónæmi fyrir tenófóvíri sem var 0,6 6,9 sinnum meiri en hjá villistofni veiru. HBV stofnar sem tjáðu ónæmisstökkbreytingarnar rtA181V og rtN236T í tengslum við adefóvír sýndu ónæmi fyrir tenófóvíri sem var 2,9 10 sinnum meiri en hjá villistofni veiru. Veirur sem innihéldu rtA181T stökkbreytinguna héldust næmar fyrir tenófóvíri með 1,5 sinnum hærra EC₅₀ gildi en villistofn veiru.

Verkun og öryggi

Niðurstöður um gagnsemi tenófóvír tvísóproxíl þegar um er að ræða bæði lifrarsjúkdóm í jafnvægi og með lifrabílu er byggð á veirufræðilegri, lífefnafræðilegri og sermisfræðilegri svörum, hjá fullorðnum sjúklingum með HBeAg jákvæða og HBeAg neikvæða langvinna lifrabólgu B. Þeir sjúklingar sem fengu meðferð voru meðal annars þeir sem ekki höfðu fengið meðferð áður, þeir sem höfðu fengið lamívúdín, þeir sem höfðu fengið adefóvír tvípívoxíl og sjúklingar með ónæmisstökkbreytingar hvað varðar lamívúdín og/eða adefóvír tvípívoxíl við grunnildi. Einnig hefur verið sýnt fram á ávinning byggt á vefjafræðilegri svörum hjá sjúklingum með sjúkdóm í jafnvægi.

Reynsla hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi í 48. viku (rannsóknir GS-US-174-0102 og GS US 174 0103)

Niðurstöður úr tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, III. stigs rannsóknnum sem stóðu í 48 vikur, þar sem tenófóvír tvísóproxíl var borið saman við adefóvír tvípívoxíl hjá fullorðnum sjúklingum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi, koma fram á töflu 3 hér á eftir. Rannsókn GS-US-174-0103 var framkvæmd á 266 (slembiröðuðum og meðhöndluðum) HBeAg jákvæðum sjúklingum á meðan rannsókn GS-US-174-0102 var framkvæmd á 375 (slembiröðuðum og meðhöndluðum) sjúklingum sem voru HBeAg neikvæðir og HBeAb jákvæðir.

Í báðum rannsóknunum kom tenófóvír tvísóproxíl marktækt betur út en adefóvír tvípívoxíl á aðal virkniendapunktum hvað varðar fullkomna svörum (skilgreint sem HBV DNA gildi <400 eintök/ml og minnst 2 stiga framför samkvæmt Knodell stuðli yfir drep og bólgu án versunar á Knodell stuðli yfir bandvefsmyndun). Meðferð með tenófóvír tvísóproxíli 245 mg var einnig sett í samhengi við marktækt stærra hlutfall sjúklinga með HBV DNA <400 eintök/ml, samanborið við meðferð með adefóvír tvípívoxíli 10 mg. Báðar meðferðir gáfu svipaðar niðurstöður hvað varðar vefjafræðilega

svörun (skilgreind sem minnst 2 stiga framför samkvæmt Knodell stuðli yfir drep og bólgu án versnunar á Knodell stuðli yfir bandvefsmyndun) í 48. viku (sjá töflu 3 hér á eftir).

Í rannsókn GS US 174 0103 náði marktækt stærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl eðlilegum ALAT gildum og hvarfi HBeAg miðað við hópinn sem fékk adefóvír tvíprívoxíl í 48. viku (sjá töflu 3 hér á eftir).

Tafla 3: Virknibreytur hjá HBeAg neikvæðum og HBeAg jákvæðum sjúklingum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi í 48. viku

Breyta	Rannsókn 174--0102 (HBeAg neikvæð)		Rannsókn 174-0103 (HBeAg jákvæð)	
	Tenófóvír tvísóproxíl 245 mg n = 250	Adefóvír tvíprívoxíl 10 mg n = 125	Tenófóvír tvísóproxíl 245 mg N = 176	Adefóvír tvíprívoxíl 10 mg n = 90
Fullkomin svörun (%) ^a	71*	49	67*	12
Vefjafraði Vefjafraðileg svörun (%) ^b	72	69	74	68
Miðgildisminnkun HBV DNA frá grunnildi^c (log ₁₀ eintök/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) <400 eintök/ml (<69 a.e./ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Eðlilegt ALAT ^d	76	77	68*	54
Sermisfraði (%) HBeAg hvarf/ mótefnavendingu	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg hvarf/ mótefnavendingu	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-gildi miðað við adefóvír tvíprívoxíl <0,05.

^a Fullkomin svörun skilgreind sem HBV DNA gildi <400 eintök/ml og minnst 2 stiga framför samkvæmt Knodell stuðli yfir drep og bólgu án versnunar á Knodell stuðli yfir bandvefsmyndun.

^b Minnst 2 stiga framför samkvæmt Knodell stuðli yfir drep og bólgu án versnunar á Knodell stuðli yfir bandvefsmyndun.

^c Miðgildisbreyting á HBV DNA frá grunnildi endurspeglar aðeins lítillaga muninn á HBV DNA gildum við grunnildi og greiningarmörkum prófsins.

^d Þýðið sem notað var til greiningar á eðlilegu ALAT innihélt aðeins sjúklinga með ALAT gildi hærri en ULN við grunnildi. n/a = *not applicable* (á ekki við).

Tenófóvír tvísóproxíl var sett í samhengi við marktækt hærra hlutfall sjúklinga með ógreinanlegt HBV DNA (<169 eintök/ml [<29 a.e./ml]; magngreiningarmörk Roche Cobas Taqman HBV prófsins) þegar það var borið saman við adefóvír tvíprívoxíl (rannsókn GS-US-174-0102; 91%, 56% og rannsókn GS US 174 0103; 69%, 9%), hvort um sig.

Svörun við meðferð með tenófóvír tvísóproxíl var sambærileg hjá sjúklingum sem höfðu fengið núkleósíð (n = 51) og sjúklingum sem ekki höfðu fengið núkleósíð (n = 375) og hjá sjúklingum með

eðlileg ALAT gildi (n = 21) og afbrigðileg ALAT gildi (n = 405) við grunngili þegar rannsóknir GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 voru lagðar saman. Fjörtú og níu af sjúklingunum 51 sem höfðu fengið nukleósíð höfðu áður fengið meðferð með lamívúdíni. Sjötú og þrjú prósent sjúklinga sem fengið höfðu nukleósíð og 69% þeirra sem ekki höfðu fengið nukleósíð náðu fullkominni svörun við meðferð; 90% sjúklinga sem höfðu fengið nukleósíð og 88% sjúklinga sem ekki höfðu fengið nukleósíð náðu HBV DNA bælingunni <400 eintök/ml. Allir sjúklingar sem voru með eðlileg ALAT gildi við grunngili og 88% sjúklinga með afbrigðileg ALAT gildi við grunngili náðu HBV DNA bælingunni <400 eintök/ml.

Reynsla, lengri en 48 vikur, í rannsóknum GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103

Eftir að hafa fengið tvíblinda meðferð í 48 vikur (annaðhvort 245 mg tenófóvír tvísóproxíl eða 10 mg adefóvír tvípívoxíl) í rannsóknum GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 skiptu sjúklingar beint yfir í opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíl. Í rannsóknum GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 héldu 77% og 61% sjúklinga áfram þátttöku í rannsókninni fram að viku 384, talið í sömu röð. Í 96., 144., 192., 240., 288. og 384.-viku var veirubælingu, lífefnafræðilegri og sermisfræðilegri svörun viðhaldið með áframhaldandi meðferð með tenófóvír tvísóproxíl (sjá töflur 4 og 5 hér á eftir).

Tafla 4: Virknibreytur hjá HBeAg neikvæðum sjúklingum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi í opinni meðferð í 96., 144., 192., 240., 288. og 384. viku

Breyta ^a	Rannsókn 174-0102 (HBeAg neikvæð)											
	Tenófóvír tvísóproxíl 245 mg n = 250						Adefóvír tvípívoxíl 10 mg skipt yfir í tenófóvír tvísóproxíl 245 mg n = 125					
Vika	96 ^b	144 ^c	192 ^d	240 ^e	288 ^f	384 ^g	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 eintök/ml (<69 a.e./ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Eðlilegt ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Sermisfræði (%) HBeAg hvarf/ mótefnavendingu	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg hvarf/ mótefnavendingu	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Byggt á langtímamatsalgrími (LTE (*Long Term Evaluation*) greining) - Sjúklingar sem hættu þátttöku í rannsókninni á einhverjum tímapunkti fyrir 384. viku vegna endapunkts sem skilgreindur var í aðferðarlýsingu og sjúklingar sem luku 384. viku, eru teknir með í nefnara.

^b 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og síðan 48 vikna opin meðferð.

^c 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 48 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíl.

^d Þýðið sem notað var til greiningar á eðlilegu ALAT innihélt aðeins sjúklinga með ALAT gildi hærra en ULN við grunngili.

^e 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og síðan 96 vikna opin meðferð.

^f 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 96 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíl.

^g 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og síðan 144 vikna opin meðferð.

^h 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 144 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíl.

ⁱ 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og síðan 192 vikna opin meðferð.

^j 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 192 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíl.

^k Einn sjúklingur í þessum hóp reyndist HBsAg neikvæður í fyrsta skipti í skoðun í viku 240 og var áfram í rannsókninni til loka rannsóknartímans (*data cut-off time*). Þó var neikvætt HBsAg ekki staðfest fyrir en við næstu skoðun.

^l 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og síðan 240 vikna opin meðferð.

- m 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 240 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíl.
n Tölurnar sem fram koma eru samanlögð prósentugildi samkvæmt Kaplan Meier greiningu, að undanskildum upplýsingum sem safnað var eftir að emtricitabíni var bætt við opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíl (KM-tenófóvír tvísóproxíl).
o 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og síðan 336 vikna opin meðferð.
p 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 336 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíl.
n/a = not applicable (á ekki við).

Tafla 5: Virknibreytur hjá HBeAg jákvæðum sjúklingum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi í opinni meðferð í 96., 144., 192., 240., 288. og 384. viku

Breyta ^a	Rannsókn 174-0103 (HBeAg jákvæð)											
	Tenófóvír tvísóproxíl 245 mg n = 176						Adefóvír tvípívoxíl 10 mg skipt yfir í tenófóvír tvísóproxíl 245 mg n = 90					
Vika	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 eintök/ml (< 69 a.e./ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Eðlilegt ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Sermisfræði (%) HBeAg hvarf/ mótefnavendingu	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg hvarf/ mótefnavendingu	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ⁱ	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

a Byggt á langtímamatsalgrími (LTE (*Long Term Evaluation*) greining) - Sjúklingar sem hættu þátttöku í rannsókninni á einhverjum tímamarki fyrir 384. viku vegna endapunkts sem skilgreindur var í aðferðarlýsingu og sjúklingar sem luku 384. viku, eru teknir með í nefnara.

b 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og síðan 48 vikna opin meðferð.

c 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 48 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíl.

d Þýðið sem notað var til greiningar á eðlilegu ALAT innihélt aðeins sjúklinga með ALAT gildi hærra en ULN við grunnildi.

e 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og síðan 96 vikna opin meðferð.

f 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 96 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíl.

g Tölurnar sem fram koma eru samanlögð prósentugildi samkvæmt Kaplan Meier greiningu, að meðtöldum upplýsingum sem safnað var eftir að emtricitabíni var bætt við opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíl (KM-ITT).

h 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og síðan 144 vikna opin meðferð.

i 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 144 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíl.

j 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og síðan 192 vikna opin meðferð.

k 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 192 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíl.

l Tölurnar sem fram koma eru samanlögð prósentugildi samkvæmt Kaplan Meier greiningu, að undanskildum upplýsingum sem safnað var eftir að emtricitabíni var bætt við opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíl (KM-tenófóvír tvísóproxíl).

m 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og síðan 240 vikna opin meðferð.

n 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 240 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíl.

o 48 vikur af tvíblindri meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og síðan 336 vikna opin meðferð.

p 48 vikur af tvíblindri meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan 336 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíl.

Bæði lágu fyrir paraðar upplýsingar um grunnildi lifrarsýna og gildi í 240. viku fyrir 331/489 sjúklinga sem héldu áfram í rannsóknnum GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 í 240. viku (sjá töflu 6 hér á eftir). Nítíu og fimm prósent (225/237) sjúklinga sem ekki voru með skorpulifur við grunnildi og 99% (93/94) sjúklinga með skorpulifur við grunnildi sýndu annaðhvort ekki fram á neina breytingu eða bata hvað varðar bandvefsmyndun (Ishak stuðull yfir bandvefsmyndun). Af þeim 94 sjúklingum sem voru með skorpulifur við grunnildi (Ishak stuðull yfir bandvefsmyndun: 5-6), urðu 26% (24) ekki fyrir neinum breytingum hvað varðar Ishak stuðul yfir bandvefsmyndun og hjá 72% (68) hafði skorpulifur gengið til baka í 240. viku og Ishak stuðull yfir bandvefsmyndun lækkað um minnst 2 stig.

Tafla 6: Vefjafraeðileg svörun (%) hjá HBeAg neikvæðum og HBeAg jákvæðum sjúklingum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi í 240. viku samanborið við grunnildi

	Rannsókn 174-0102 (HBeAg neikvæð)		Rannsókn 174-0103 (HBeAg jákvæð)	
	Tenófóvír tvísóproxíl 245 mg n = 250 ^c	Adefóvír tvípívoxíl 10 mg skipt yfir í tenófóvír tvísóproxíl 245 mg n = 125 ^d	Tenófóvír tvísóproxíl 245 mg n = 176 ^c	Adefóvír tvípívoxíl 10 mg skipt yfir í tenófóvír tvísóproxíl 245 mg n = 90 ^d
Vefjafraeðileg svörun ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Þýðið sem notað var til vefjafraeðilegrar greiningar innihélt aðeins sjúklinga sem lifrarsýni lágu fyrir hjá (Vantar = Útilokað) í 240. viku. Svörun eftir að emtricitabíni var bætt við er útilokuð (alls 17 einstaklingar í báðum rannsóknum).

^b Minnst 2. stiga framför samkvæmt Knodell stuðli yfir drep og bólgu án versunar á Knodell stuðli yfir bandvefsmýndun.

^c 48 vikna tvíblind meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og síðan allt að 192 vikna opin meðferð.

^d 48 vikna tvíblind meðferð með adefóvír tvípívoxíli og síðan allt að 192 vikna opin meðferð með tenófóvír tvísóproxíl.

Reynsla hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og hafa þegar fengið lamívúdín

Í slembiraðaðri, 48 vikna, tvíblindri samanburðarrannsókn á tenófóvír tvísóproxíli 245 mg hjá fullorðnum sjúklingum sem voru samhliða sýktir af HIV-1 og langvinnri lifrabólgu B sem þegar höfðu fengið lamívúdín (rannsókn ACTG 5127) voru meðal HBV DNA gildi við grunnildi í sermi sjúklinga sem var slembiraðað í tenófóvír arminn 9,45 log₁₀ eintök/ml (n = 27). Meðferð með tenófóvír tvísóproxíli 245 mg var sett í samhengi við meðaltals breytingu á HBV DNA í sermi frá grunnildi hjá sjúklingum með 48 vikna gögn, eða -5,74 log₁₀ eintök/ml (n = 18). Auk þess voru 61% sjúklinga með eðlileg ALAT gildi í 48. viku.

Reynsla hjá sjúklingum með viðvarandi veirufjölgun (rannsókn GS-US-174-0106)

Verkun og öryggi tenófóvír tvísóproxíls 245 mg eða tenófóvírs tvísóproxíls 245 mg auk 200 mg af emtricitabíni hafa verið metin í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn (rannsókn GS-US-174-0106) hjá HBeAg jákvæðum og HBeAg neikvæðum fullorðnum sjúklingum með viðvarandi veirudreyra (HBV DNA ≥1.000 eintök/ml) meðan þeir fengu adefóvír tvípívoxíl 10 mg í meira en 24 vikur. Við grunnildi höfðu 57% sjúklinga sem slembiraðað var til að fá tenófóvír tvísóproxíl miðað við 60% sjúklinga sem var slembiraðað í meðferðarhópinn sem fékk emtricitabín auk tenófóvír tvísóproxíl, áður verið meðhöndlaðir með lamívúdíni. Á heildina litið í 24. viku endaði meðferð með tenófóvír tvísóproxíl með því að 66% (35/53) sjúklinga voru með HBV DNA <400 eintök/ml (< 69 a.e./ml) miðað við 69% (36/52) sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með emtricitabíni auk tenófóvír tvísóproxíl (p = 0,672). Auk þess voru 55% (29/53) sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með tenófóvír tvísóproxíl með ógreinanlegt HBV DNA (<169 eintök/ml [<29 a.e./ml]; magngreiningarmörk Roche Cobas TaqMan HBV prófsins) miðað við 60% (31/52) sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með emtricitabíni auk tenófóvír tvísóproxíl (p = 0,504). Erfitt er að túlka samanburð á meðferðarhópunum eftir 24. viku þar sem rannsóknaraðilar höfðu þann valkost að breyta yfir í öfluga opna meðferð með emtricitabíni auk tenófóvír tvísóproxíls. Enn eru í gangi langtímarannsóknir til að meta ávinning/áhættu tvöfaldrar meðferðar með emtricitabíni auk tenófóvír tvísóproxíl hjá sjúklingum sem aðeins eru sýktir af HBV.

Reynsla hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm með lifrabílu í 48. viku (rannsókn GS-US-174-0108)

Rannsókn GS-US-174-0108 er slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við virkt lyf, sem metur öryggi og verkun tenófóvír tvísóproxíl (n = 45), emtricitabíns ásamt tenófóvír tvísóproxíl (n = 45) og entekavírs (n = 22) hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm með lifrabílu. Í hópnum sem fékk meðferð með tenófóvír tvísóproxíl var meðal CPT gildi sjúklinga 7,2, meðal HBV DNA var 5,8 log₁₀ eintök/ml og meðal ALAT gildi í sermi var 61 e/l við grunnildi. Fjörutíu og tvö prósent (19/45) sjúklinga höfðu þegar fengið lamívúdín í minnst 6 mánuði, 20% (9/45) sjúklinga höfðu þegar fengið adefóvír tvípívoxíl og 9 af 45 sjúklingum (20%) sýndu fram á ónæmisstökkbreytingar hvað varðar lamívúdín og/eða adefóvír tvípívoxíl við grunnildi. Aðrir aðal öryggisendapunktur voru það

að meðferð var hætt vegna aukaverkana og staðfest aukning kreatíníns í sermi $\geq 0,5$ mg/dl eða staðfest fosfat í sermi sem nemur < 2 mg/dl.

Hjá sjúklingum með CPT stig ≤ 9 , náðu 74% (29/39) úr tenófóvír tvísóproxíl meðferðarhópnum og 94% (33/35) úr meðferðarhópnum sem fékk emtrícítabín ásamt tenófóvír tvísóproxíl HBV DNA < 400 eintök/ml eftir 48 vikna meðferð.

Á heildina litið eru upplýsingar úr rannsókninni of takmarkaðar til þess að hægt sé að fá endanlega niðurstöðu varðandi samanburðinn á meðferð með emtrícítabíni ásamt tenófóvír tvísóproxíl miðað við meðferð með tenófóvír tvísóproxíl (sjá töflu 7 hér á eftir).

Tafla 7: Gildi varðandi öryggi og verkun hjá sjúklingum með lifrabilun í 48. viku

Gildi	Rannsókn 174-0108		
	Tenófóvír tvísóproxíl 245 mg (n = 45)	Emtrícítabín 200 mg/ tenófóvír tvísóproxíl 245 mg (n = 45)	Entekavír (0,5 mg eða 1 mg) n = 22
Brugðit þol (Meðferð með rannsóknarlyfi var hætt til frambúðar vegna aukaverkunar tengdri meðferð) n (%)^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Staðfest aukning kreatíníns í sermi $\geq 0,5$ mg/dl frá grunnildi eða staðfest fosfat í sermi sem nemur < 2 mg/dl n (%)^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 eintök/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) eðlileg ALAT gildi	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 stiga minnkun CPT frá grunnildi n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Meðal breyting á CPT stigi frá grunnildi	-0,8	-0,9	-1,3
Meðal breyting á MELD stigi (<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>) frá grunnildi	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-gildi til samanburðar á samsettu hópnum sem fengu tenófóvír miðað við hópinn sem fékk entekavír = 0,622,

^b p-gildi til samanburðar á samsettu hópnum sem fengu tenófóvír miðað við hópinn sem fékk entekavír = 1,000.

Reynsla, lengri en 48 vikur í rannsókn GSUS1740108

Þegar stuðst var við greiningu þar sem það að hætta meðferð eða skipta um meðferð samsvaraði meðferðarbresti (noncompleter/switch = failure analysis) náðu 50% (21/42) sjúklinga sem fengu

tenófovír tvísóproxíl, 76% (28/37) sjúklinga sem fengu emtrícítabín auk tenófovír tvísóproxíl og 52% (11/21) sjúklinga sem fengu entekavír HBV DNA <400 eintökum/ml í viku 168.

Reynsla hjá sjúklingum með HBV sem er ónæm fyrir lamívúdíni eftir 240 vikur (rannsókn GS-US-174-0121)

Verkun og öryggi 245 mg tenófovír tvísóproxíls voru metin í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn (GS-US-174-0121) hjá HBeAg jákvæðum og HBeAg neikvæðum sjúklingum (n = 280) með lifrarsjúkdóm í jafnvægi, veirudreyra (HBV DNA ≥ 1.000 a.e./ml), og merki um arfgerð sem er ónæm fyrir lamívúdíni (rtM204I/V +/- rtL180M). Aðeins fimm sjúklingar sýndu ónæmisstökkbreytingar í tengslum við adefóvír við grunnildi. Hundrað fjörtíu og einum og 139 fullorðnum sjúklingum var slembiraðað í meðferðarhóp með tenófovír tvísóproxíl og meðferðarhóp með emtrícítabíni auk tenófovír tvísóproxíl, talið í sömu röð. Lýðfræðilegar upplýsingar við grunnildi voru svipaðar í báðum meðferðarhópunum: Við grunnildi voru 52,5% sjúklinga HBeAg neikvæðir, 47,5% voru HBeAg jákvæðir, meðalgildi HBV DNA var 6,5 log₁₀ eintök/ml og meðal ALAT var 79 e./l, talið í þessari röð.

Eftir 240 vikna meðferð sýndu 117 af 141 sjúklingi (83%) sem slembiraðað var til að fá tenófovír tvísóproxíl fram á HBV DNA <400 eintök/ml og 51 af 79 sjúklingum (65%) sýndu fram á eðlilegt ALAT. Eftir 240 vikna meðferð með emtrícítabíni auk tenófovír tvísóproxíl höfðu 115 af 139 sjúklingum (83%) HBV DNA <400 eintök/ml og 59 af 83 sjúklingum (71%) eðlilegt ALAT. Meðal þeirra HBeAg jákvæðu sjúklinga sem slembiraðað var til að fá tenófovír tvísóproxíl hvarf HBeAg hjá 10 af 65 sjúklingum (25%) og hjá 8 af 65 sjúklingum (12%) fundust mótefni gegn HBe út viku 240. Hjá HBeAg jákvæðum sjúklingum sem var slembiraðað til að fá emtrícítabín auk tenófovír tvísóproxíl hvarf HBeAg hjá 13 af 68 sjúklingum (19%) og hjá 8 af 68 sjúklingum (10%) fundust mótefni gegn HBe út viku 240. Hjá tveimur sjúklingum sem slembiraðað var til að fá tenófovír tvísóproxíl var HbsAg horfið í viku 240, en ekki fundust mótefni gegn HBs. Hjá fimm sjúklingum sem var slembiraðað til að fá emtrícítabín auk tenófovír tvísóproxíl fúmarats hvarf HbsAg og hjá 2 af þessum 5 sjúklingum fundust mótefni gegn HBs.

Klínískt ónæmi

Fjögur hundruð tuttugu og sex HBeAg neikvæðir (GS-US-174-0102, n = 250) og HBeAg jákvæðir (GS-US-174-0103, n = 176) sjúklingar sem upphaflega var slembiraðað í tvíblinda meðferð með tenófovír tvísóproxíl og skiptu svo yfir í opna meðferð með tenófovír tvísóproxíl voru metnir hvað varðar arfgerðarbreytingar á HBV fjölliðunarensími frá grunnildi. Arfgerðarmat framkvæmt á öllum sjúklingum með HBV DNA >400 eintök/ml í 48. (n = 39), 96. (n = 24), 144. (n = 6), 192. (n = 5), 240. (n = 4), 288. (n = 6) og 384. viku (n = 2) í einlyfjameðferð með tenófovír tvísóproxíl sýndi ekki fram á þróun neinna stökkbreytinga í tengslum við ónæmi fyrir tenófovír tvísóproxíl.

Tvö hundruð og fimmtán HBeAg neikvæðir (GS-US-174-0102, n = 125) og HBeAg jákvæðir (GS-US-174-0103, n = 90) sjúklingar sem upphaflega var slembiraðað í tvíblinda meðferð með adefóvír tvípívoxíli og skiptu svo yfir í opna meðferð með tenófovír tvísóproxíl voru metnir hvað varðar arfgerðarbreytingar á HBV fjölliðunarensími frá grunnildi. Arfgerðarmat framkvæmt á öllum sjúklingum með HBV DNA >400 eintök/ml í 48. (n = 16), 96. (n = 5), 144. (n = 1), 192. (n = 2), 240. (n = 1), 288. (n = 1) og 384. viku (n = 2) í einlyfjameðferð með tenófovír tvísóproxíl sýndi ekki fram á þróun neinna stökkbreytinga í tengslum við ónæmi fyrir tenófovír tvísóproxíl.

Í rannsókn GS-US-174-0108 fengu 45 sjúklingar (þ.m.t. 9 sjúklingar með ónæmisstökkbreytingar hvað varðar lamívúdín og/eða adefóvír tvípívoxíl við grunnildi) tenófovír tvísóproxíl í allt að 168 vikur. Arfgerðarupplýsingar tvinnaðra HBV stofna við grunnildi og á meðan meðferð stóð, lágu fyrir hvað varðar 6/8 sjúklinga með HBV DNA >400 eintök/ml í viku 48. Ekki varð vart við nein amínósýruskiptihvörf í tengslum við ónæmi fyrir tenófovír tvísóproxíl hjá þessum stofnum. Greining á arfgerð var framkvæmd hjá 5 sjúklingum í tenófovír tvísóproxíl arminum eftir viku 48. Ekki varð vart við nein amínósýruskiptihvörf í tengslum við tenófovír tvísóproxíl ónæmi hjá neinum sjúklingi.

Í rannsókn GS-US-174-0121 fékk 141 sjúklingur með ónæmisskiptihvörf fyrir lamívúdíni við grunnildi tenófovír tvísóproxíl í allt að 240 vikur. Alls greindust 4 sjúklingar með veirus í blóðinu

(HBV DNA > 400 eintök/ml) á síðasta tímapunkti þar sem þeir fengu tenófóvír tvísóproxíl fúmarat. Þar af lágu fyrir upplýsingar um röðun tvinnaðra HBV stofna við grunnildi og á meðan meðferð stóð hvað varðar 2 af 4 sjúklingum. Ekki varð vart við nein amínósýruskiptihvörf í tengslum við ónæmi fyrir tenófóvír tvísóproxíl hjá þessum stofnum.

Í rannsókn á unglíngum (GS-US-174-0115) fengu 52 sjúklingar (þ.m.t. 6 sjúklingar með ónæmisstökkbreytingar hvað varðar lamívúdín við grunnildi) í upphafi blindaða meðferð með tenófóvír tvísóproxíli í allt að 72 vikur og síðan skiptu 51/52 sjúklingar yfir í opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (tenófóvír tvísóproxíl-tenófóvír tvísóproxíl hópur). Arfgerðarmat var framkvæmt á öllum sjúklingum innan þessa hóps með HBV DNA > 400 eintök/ml í viku 48 (n = 6), viku 72 (n = 5), viku 96 (n = 4), viku 144 (n = 2) og viku 192 (n = 3). Fimmtíu og fjórir sjúklingar (þ.m.t. 2 sjúklingar með ónæmisstökkbreytingar hvað varðar lamívúdín við grunnildi) fengu í upphafi blindaða meðferð með lyfleysu í 72 vikur og 52/54 sjúklingar fengu síðan meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (PLB-tenófóvír tvísóproxíl hópur). Arfgerðarmat var framkvæmt á öllum sjúklingum innan hópsins með HBV DNA > 400 eintök/ml í viku 96 (n = 17), viku 144 (n = 7) og viku 192 (n = 8). Ekki varð vart við nein amínósýruskiptihvörf í tengslum við ónæmi fyrir tenófóvír tvísóproxíli hjá þessum stofnum.

Í rannsókn hjá börnum (GS-US-174-0144) lágu fyrir paraðar arfgerðarupplýsingar HBV stofna sem einangraðir voru frá sjúklingum sem fengu blindaða meðferð með tenófóvír tvísóproxíli fyrir 9 af 10 sjúklingum í viku 48 sem voru með HBV DNA > 400 eintök/ml í blóðvökva. Arfgerðarupplýsingar paraðra HBV stofna við grunnildi og meðan á HBV meðferð stóð frá sjúklingum sem skiptu yfir í opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíli úr blindaðri meðferð með tenófóvíri tvísóproxíli (TDF/TDF hópur) eða úr lyfleysu (PLB-TDF hópur) eftir a.m.k. 48 vikna blindaða meðferð lágu fyrir hjá 12 af 16 sjúklingum í viku 96, hjá 4 af 6 sjúklingum í viku 144 og hjá 4 af 4 sjúklingum í viku 192 með HBV DNA > 400 eintök/ml í blóðvökva. Ekki varð vart við neinar amínósýruskiptibreytingar sem tengdust ónæmi fyrir tenófóvír tvísóproxíli hjá þessum stofnum fram að viku 48, 96, 144 eða 192.

Börn

HIV-1: Í rannsókn GS-US-104-0321 fengu 87 meðferðarreindir sjúklingar á aldrinum 12 til <18 ára, sem voru smitaðir af HIV-1 veirunni, meðferð með tenófóvír tvísóproxíl (n = 45) eða lyfleysu (n = 42) samhliða bestu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen) í 48 vikur. Vegna takmarkana rannsóknarinnar varð ekki vart við ávinning af tenófóvír tvísóproxíl samanborið við lyfleysu byggt á HIV-1 RNA í blóðvökva í viku 24. Hins vegar er búist við ávinningi hjá unglíngum byggt á yfirfærslu gagna varðandi fullorðna einstaklinga og lyfjahvarfaupplýsingum sem notaðar voru til samanburðar (sjá kafla 5.2).

Í upphafi rannsóknar voru meðal Z-stig beinþéttni lendahluta hryggjar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl -1,004 og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu -0,809. Meðal Z-stig beinþéttni líkamans í heild í upphafi voru -0,866 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír og -0,584 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Meðaltalsbreytingar í viku 48 (lok tvíblinda tímabilsins) hvað varðar Z-stig beinþéttni lendahluta hryggjar voru -0,215 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og -0,165 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Meðaltalsbreytingar í viku 48 (lok tvíblinda tímabilsins) hvað varðar Z-stig líkamans í heild voru -0,254 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og -0,179 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Meðaltalstíðni beinþéttniaukningar var minni í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl en í hópnum sem fékk lyfleysu. Beinþéttni lendahluta hryggjar minnkaði marktækt í viku 48 hjá sex unglíngum í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og einum unglíngi í hópnum sem fékk lyfleysu (skilgreint sem >4% tap). Hjá 28 sjúklingum sem fengu 96 vikna meðferð með tenófóvír tvísóproxíl lækkuðu Z-stig beinþéttni um -0,341 hvað varðar lendahluta hryggjar og um -0,458 hvað varðar líkamann í heild.

Í rannsókn GS-US-104-0352 var 97 sjúklingum á aldrinum 2 til <12 ára, sem þegar höfðu fengið meðferð og sýndu stöðuga veirubælingu í meðferð með stavúdíni eða zídóvúdíni, slembiraðað á þann hátt að þeir fengu ýmist tenófóvír tvísóproxíl í stað stavúdíns eða zídóvúdíns (n = 48) eða héldu áfram upphaflegri meðferð (n = 49) í 48 vikur. Í viku 48 sýndu 83% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og 92% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með stavúdíni eða zídóvúdíni fram á HIV-1 RNA styrk <400 eintök/ml. Munurinn á hlutfalli sjúklinga sem viðhélt <400 eintök/ml í

viku 48 var aðallega vegna þess að fleiri hættu þátttöku í hópnum sem fékk meðferð með tenófóvír tvísóproxíl. Þegar þær upplýsingar sem skorti voru ekki teknar með í reikninginn sýndu 91% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og 94% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með stavúdíni eða zídóvúdíni fram á HIV-1 RNA styrk <400 eintök/ml í viku 48.

Tilkynnt hefur verið um minnkaða beinþéttni hjá börnum. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl eða stavúdíni eða zídóvúdíni reyndist meðal Z-stig beinþéttni lendahluta hryggjar vera -1,034 og -0,498, og meðal Z-stig beinþéttni líkamans í heild var -0,471 og -0,386, í þessari sömu röð, við grunnildi. Meðaltalsbreytingar í viku 48 (lok slembiraðaða tímabilsins) voru 0,032 og 0,087 hvað varðar Z-stig beinþéttni lendahluta hryggjar og -0,184 og -0,027 hvað varðar meðal Z-stig beinþéttni líkamans í heild í hópnum sem fengu tenófóvír tvísóproxíl annars vegar og stavúdín eða zídóvúdín hins vegar, í þessari sömu röð. Meðaltalstíðni beinþéttniaukningar í viku 48 var svipuð hjá hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og hjá hópnum sem fékk stavúdín eða zídóvúdín. Heildar beinþéttniaukning var minni í hópnum sem fékk meðferð með tenófóvír tvísóproxíl en hjá hópnum sem fékk meðferð með stavúdíni eða zídóvúdíni. Einn einstaklingur sem fékk meðferð með tenófóvír tvísóproxíl og engir einstaklingar sem fengu meðferð með stavúdíni eða zídóvúdíni sýndu fram á verulega (>4%) minnkun beinþéttni lendahluta hryggjar í viku 48. Z stig beinþéttni lækkuðu um -0,012 hvað varðar lendahluta hryggjar og -0,338 hvað varðar líkamann í heild hjá 64 einstaklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl í 96 vikur. Z-stig beinþéttni var ekki aðlagð hvað varðar hæð og þyngd.

Í rannsókn GS-US-104-0352 hættu 8 af 89 börnum (9,0%) sem fengu tenófóvír tvísóproxíl notkun rannsóknarlysins vegna aukaverkana á nýru. Fimm þátttakendur (5,6%) sýndu rannsóknarniðurstöður sem voru í klínísku samræmi við aðlægan píplukvilla í nýrum og þar af hættu 4 meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (miðgildi útsetningar fyrir tenófóvír tvísóproxíli 331 vika).

Langvinn lifrabólga B: Í rannsókn GS-US-174-0115 voru 106 HBeAg neikvæðir og HBeAg jákvæðir sjúklingar á aldrinum 12 til <18 ára með langvinna HBV sýkingu [HBV DNA $\geq 10^5$ eintök/ml, hækkun á ALAT gildum í sermi ($\geq 2 \times$ ULN) eða sögu um hækkun ALAT gilda í sermi á undanförunum 24 mánuðum] meðhöndlaðir með tenófóvír tvísóproxíli 245 mg (n = 52) eða lyfleysu (n = 54) í 72 vikur. Sjúklingar máttu ekki hafa fengið tenófóvír tvísóproxíl áður en hugsanlega meðferðir með interferónum (>6 mánuðum fyrir skimun) eða aðra núkleósíða/núkleótíða meðferð til inntöku gegn HBV án tenófóvír tvísóproxíl (>16 vikum fyrir skimun). Í 72. viku sýndu alls 88% (46/52) sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og 0% (0/54) sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu fram á HBV DNA <400 eintök/ml. Sjötíu og fjögur prósent (26/35) sjúklinga í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl voru með eðlileg ALAT gildi í 72. viku samanborið við 31% (13/42) í hópnum sem fékk lyfleysu. Svörun við meðferð með tenófóvír tvísóproxíl var sambærileg hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið núkleós(t)íð (n = 20) og sjúklingum sem fengið höfðu núkleós(t)íð (n = 32), þar með talið hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir lamívúdíni (n = 6). Níutíu og fimm prósent sjúklinga sem ekki höfðu fengið núkleós(t)íð, 84% sjúklinga sem fengið höfðu núkleós(t)íð, og 83% sjúklinga sem voru ónæmir fyrir lamívúdíni sýndu fram á HBV DNA <400 eintök/ml í 72. viku. Þrjátíu og einn af þeim 32 sjúklingum sem fengið höfðu núkleós(t)íð höfðu þegar fengið lamívúdín. Í 72. viku sýndu 96% (27/28) sjúklinga með virkt ónæmi (HBV DNA $\geq 10^5$ eintök/ml, ALAT gildi í sermi $>1,5 \times$ ULN) í meðferðarhópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og 0% (0/32) sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu fram á HBV DNA <400 eintök/ml. Sjötíu og fimm prósent (21/28) sjúklinga með virkt ónæmi í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl sýndu fram á eðlileg ALAT gildi í 72. viku samanborið við 34% (11/32) í hópnum sem fékk lyfleysu.

Eftir 72 vikur af blindaðri, slembiraðaðri meðferð gat hver sjúklingur skipt yfir í opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíli fram að viku 192. Eftir viku 72 var veirubælingu viðhaldið hjá þeim sem fengu tvíblinda meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og síðan opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (tenófóvír tvísóproxíl-tenófóvír tvísóproxíl hópur): 86,5% (45/52) sjúklinga í tenófóvír-tvísóproxíl hópnum sýndu fram á HBV DNA < 400 eintök/ml í viku 192. Meðal sjúklinga sem fengu lyfleysu á tvíblinda tímabilinu jókst hlutfall sjúklinga sem sýndu fram á HBV DNA < 400 eintök/ml hratt eftir að þeir hófu opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíl (PLB-tenófóvír tvísóproxíl hópur): 74,1% (40/54)

sjúklinga í PLB-tenófóvír tvísóproxíl hópnum sýndu fram á HBV DNA < 400 eintök/ml í viku 192. Hlutfall sjúklinga með eðlileg ALAT gildi í viku 192 í tenófóvír tvísóproxíl-tenófóvír tvísóproxíl hópnum var 75,8% (25/33) hjá þeim sem voru HBeAg jákvæðir við grunnildi og 100,0% (2 af 2 sjúklingum) hjá þeim sem voru HBeAg neikvæðir við grunnildi. Hjá svipuðu hlutfalli sjúklinga í tenófóvír tvísóproxíl-tenófóvír tvísóproxíl og PLB-tenófóvír tvísóproxíl hópnum (37,5% og 41,7%, í þessari sömu röð) fundust mótefni gegn HBe út viku 192.

Upplýsingar um beinþéttni úr rannsókn GS-US-174-0115 eru teknar saman í töflu 8:

Tafla 8: Mat á beinþéttni við grunnildi, vika 72 og 192

	Grunngildi		Vika 72		Vika 192	
	Tenófóvír tvísóproxíl-tenófóvír tvísóproxíl	PLB-tenófóvír tvísóproxíl	Tenófóvír tvísóproxíl-tenófóvír tvísóproxíl	PLB-tenófóvír tvísóproxíl	Tenófóvír tvísóproxíl-tenófóvír tvísóproxíl	PLB-tenófóvír tvísóproxíl
Meðal Z-stig (SD) fyrir beinþéttni í lendhrygg ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Meðalbreyting frá upphafi (SD) á Z-stigi fyrir beinþéttni í lendhrygg ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Meðal Z-stig (SD) fyrir beinþéttni líkamans í heild ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Meðalbreyting frá upphafi (SD) á Z-stigi fyrir beinþéttni líkamans í heild ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
A.m.k. 6% minnkun á beinþéttni lendhryggjar ^b	NA	NA	1,9% (1 sjúklingur)	0%	3,8% (2 sjúklingar)	3,7% (2 sjúklingar)
A.m.k. 6% minnkun á beinþéttni líkamans í heild ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 sjúklingur)
Meðalprósentaaukning á beinþéttni lendhryggjar	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Meðalprósentaaukning á beinþéttni líkamans í heild	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = á ekki við

^a Z stig beinþéttni var ekki aðlagð hvað varðar hæð og þyngd

^b Aðal öryggisendapunktur í viku 72

Í rannsókn GS-US-174-0144 voru 89 HBeAg-neikvæðir og -jákvæðir sjúklingar á aldrinum 2 til <12 ára með langvinna lifrabólgu B meðhöndlaðir með tenófóvír tvísóproxíli 6,5 mg/kg upp að hámarksskammtinum 245 mg (n = 60) eða af lyfleysu (n = 29) einu sinni á dag í 48 vikur. Sjúklingar máttu ekki hafa fengið tenófóvír tvísóproxíl áður, þurftu að vera með HBV DNA > 10⁵ eintök/ml (~ 4,2 log₁₀ a.e./ml) og ALAT > 1,5 × eðlileg efri mörk (ULN) við skimun. Í 48. viku voru alls 77% (46 af 60) sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og 7% (2 af 29) sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu með HBV DNA < 400 eintök/ml (69 a.e./ml). Sextíu og sex prósent (38 af

58) sjúklinga í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl voru með eðlileg ALAT gildi í 48. viku samanborið við 15% (4 af 27) í hópnum sem fékk lyfleysu. Tuttugu og fimm prósent (14 af 56) sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og 24% (7 af 29) sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu náðu HBeAg sermisvendingu í viku 48.

Svörun við meðferð með tenófóvír tvísóproxíli var sambærileg hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður og sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður og náðu 76% (38/50) sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð áður og 80% (8/10) sjúklinga sem höfðu fengið meðferð áður HBV DNA <400 eintök/ml (69 a.e./ml) í viku 48. Svörun við meðferð með tenófóvír tvísóproxíli var einnig svipuð hjá einstaklingum sem voru HbeAg-neikvæðir samanborið við þá sem voru HbeAg-jákvæðir við upphaf rannsóknarinnar og náðu 77% (43/56) HbeAg-jákvæðura og 75,0% (3/4) HbeAg-neikvæðra einstaklinga HBV DNA <400 eintök / ml (69 ae./ml) í 48. viku. Dreifing HBV arfgerða við upphaf rannsóknarinnar var svipuð á milli hópanna sem fengu tenófóvír tvísóproxíl og lyfleysu. Meirihluti sjúklinga var annaðhvort með arfgerð C (43,8%) eða D (41,6%) með lægri og svipaða tíðni arfgerða A og B (6,7% hvor um sig). Einungis 1 sjúklingur sem var slembiraðað í hópinn sem fékk tenófóvír tvísóproxíl var með arfgerð E við upphaf rannsóknarinnar. Almenn var meðferðarsvörun við tenófóvír tvísóproxíli svipuð fyrir arfgerðir A, B, C og E [75-100% einstaklinga náðu HBV DNA <400 eintök/ml (69 a.e./ml) í viku 48] en svörunartíðni hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð D var minni (55%).

Eftir a.m.k. 48 vikur af blindaðri, slembiraðaðri meðferð gat hver einstaklingur skipt yfir í opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíli fram að viku 192. Eftir viku 48 var veirubælingu viðhaldið hjá þeim sem fengu tvíblinda meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og síðan opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (TDF-TDF hópur): 83,3% (50/60) einstaklinga í TDF-TDF hópnum sýndu fram á HBV DNA < 400 eintök/ml (69 a.e./ml) í viku 192. Meðal einstaklinga sem fengu lyfleysu á tvíblinda tímabilinu jókst hlutfall einstaklinga sem sýndu fram á HBV DNA < 400 eintök/ml eftir að þeir hófu opna meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (PLB-TDF hópur): 62,1% (18/29) einstaklinga í PLBTDF hópnum sýndu fram á HBV DNA < 400 eintök/ml í viku 192. Hlutfall einstaklinga með eðlileg ALAT gildi í viku 192 í TDF-TDF og PLB-TDF hópnum var 79,3% og 59,3%, í þessari sömu röð (byggt á grunnviðmiðum rannsóknarstofu). Svipað hlutfall einstaklinga í TDF-TDF og PLB-TDF hópnum (33,9% og 34,5%, í þessari sömu röð) sýndi fram á HBeAg sermisvendingu í viku 192. Engir einstaklingar í hvorugum meðferðarhópnum náðu HBsAg sermisvendingu í viku 192. Tíðni meðferðarsvörunar við tenófóvír tvísóproxíli í viku 192 var viðhaldið hjá öllum arfgerðum A, B og C (80-100%) í TDF-TDF hópnum. Í viku 192 sést enn lægri svörunartíðni hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð D (77%) en með framfarir samanborið við niðurstöður eftir 48 vikur (55%).

Upplýsingar um beinþéttni úr rannsókn GS-US-174-0144 eru teknar saman í töflu 9:

Tafla 9: Mat á beinþéttni við upphaf rannsóknar í viku 48 og viku 192

	Upphaf rannsóknar		Vika 48		Vika 192	
	Tenófóvír tvísóproxíl	Lyfleysa	Tenófóvír tvísóproxíl- Tenófóvír tvísóproxíl	Lyfleysa- Tenófóvír tvísóproxíl	Tenófóvír tvísóproxíl - Tenófóvír tvísóproxíl	Lyfleysa- Tenófóvír tvísóproxíl
Meðal Z-stig (SD) fyrir beinþéttni í lendhrygg ^a	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Meðalbreyting frá upphafi (SD) á Z-stig fyrir beinþéttni í lendhrygg ^a	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Meðal (SD) Z-	0,46 (1,113)	-0,34	-0,57 (0,978)	0,05	-0,56	-0,31

stig fyrir beinþéttni líkamans í heild ^a		(1,468)		(1,360)	(1,082)	(1,418)
Meðalbreyting frá upphafi (SD) á Zstigi fyrir beinþéttni líkamans í heild ^a	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Lækkun uppsafnaðrar tíðni ≥ 4% frá grunnildi fyrir beinþéttni í lendarhrygg ^a	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Lækkun uppsafnaðrar tíðni ≥ 4% frá grunnildi fyrir beinþéttni líkamans í heild ^a	NA	NA	6,7%	0%	6,7 %	0%
Meðal prósentuaukning á beinþéttni lendarhryggjar	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Meðal prósentuaukning á beinþéttni líkamans í heild	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = á ekki við

^a Z-stig beinþéttni eru aðeins tiltæk fyrir takmarkaðan hóp sjúklinga með samsvarandi viðmiðunargögn

^b Aukaendapunktur í viku 48

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á tenófóvír tvísóproxíl hjá einum eða fleiri undirhópum barna við HIV og langvinnri lifrabólgu B (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Tenófóvír tvísóproxíl er vatnsleysanlegur estri sem umbreytist hratt *in vivo* í tenófóvír og formaldehýð.

Tenófóvír umbreytist innan frumu í tenófóvír einfosfat og virka efnið, tenófóvír tvífosfat.

Frásög

Eftir að HIV sýktir sjúklingar hafa tekið inn tenófóvír tvísóproxíl frásogast það hratt og umbreytist í tenófóvír. Eftir að HIV sýktum sjúklingum voru gefnir endurteknir skammtar af tenófóvír tvísóproxíl með máltíð reyndust meðalgildi (frávikshlutfall, CV%) tenófóvírs vera $C_{max} = 326$ (36,6%) ng/ml, $AUC = 3.324$ (41,2%) ng·klst./ml og $C_{min} = 64,4$ (39,4%) ng/ml. Tenófóvír reyndist ná hámarksstyrk í sermi innan 1 klukkustundar frá því að skammtur var tekinn á fastandi maga og innan 2 klukkustunda eftir inntöku með mat. Aðgengi tenófóvírs þegar sjúklingar tóku tenófóvír tvísóproxíl á fastandi maga var u.þ.b. 25%. Þegar tenófóvír tvísóproxíl var gefið til inntöku með fituríkri máltíð jókst aðgengi, þannig að AUC tenófóvírs jókst um u.þ.b. 40% og C_{max} um u.þ.b. 14%. Eftir fyrsta skammt tenófóvír tvísóproxíl hjá mettum sjúklingum var miðgildi C_{max} í sermi á bilinu 213 til 375 ng/ml. Hins vegar hafði gjöf tenófóvír tvísóproxíl með léttari máltíð ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf tenófóvírs.

Dreifing

Eftir gjöf í æð var stöðugt dreifingarrúmmál tenófovírs metið u.þ.b. 800 ml/kg. Eftir inntöku tenófovír tvísóproxíl dreifist tenófovír um flesta vefi líkamans en mest uppsöfnun er í nýrum, lifur og þörmum (samkvæmt forklínískum rannsóknum). Rannsóknir *in vitro* sýndu að tenófovír binst plasma-sermispróttinum minna en 0,7 og 7,2% við þéttni tenófovírs á bilinu 0,01 til 25 µg/ml.

Umbrot

Rannsóknir *in vitro* hafa staðfest að hvorki tenófovír tvísóproxíl né tenófovír eru hvarfefni fyrir CYP450 ensím. Ennfremur sýndu rannsóknir með mun hærri þéttni en *in vivo* (um það bil 300 faldri) að tenófovír *in vitro* hamlar ekki CYP450 ísóform líkamans (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, eða CYP1A1/2) við umbrot lyfja. Tenófovír tvísóproxíl við þéttni 100 µmól/l sýndi engin áhrif á CYP450 ísóform, nema CYP1A1/2, en lítil en tölfræðilega kennanleg minnkun á virkni (6%) CYP1A1/2 kom fram. Samkvæmt þessum rannsóknum er ólíklegt að komi til milliverkunar milli tenófovír tvísóproxíl og annarra lyfja sem eru umbrotin af CYP450.

Brotthvarf

Útskilnaður tenófovírs er aðallega um nýru, bæði með síun og virkum flutningi í nýrnápíplum, og skilst um 70-80% skammtsins óbreytt í þvagi eftir gjöf í æð. Heildarúthreinsun hefur verið metin u.þ.b. 230 ml/klst./kg (eða um 300 ml/mín.). Úthreinsun um nýru hefur verið metin u.þ.b. 160 ml/klst./kg (eða um 210 ml/mín.), sem er umfram gauklasíun. Það bendir til þess að virk pípluseyting sé mikilvægur þáttur í útskilnaði tenófovírs. Eftir inngjöf er helmingunartími tenófovírs hér um bil 12 til 18 stundir.

Rannsóknir hafa sýnt fram á það að virk pípluseyting tenófovírs verður með innstreymi í aðlæga píplufrumu fyrir stuðlan flutningskerfanna *human organic anion transporters* (hOAT) 1 og 3 og útstreymi í þvag fyrir stuðlan fjölonæmispróteins fyrir lyfjum 4 (MRP 4).

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf tenófovírs var óháð tenófovír tvísóproxíl skammtastærð frá 75 til 600 mg og hafði endurtekin skammtagjöf mismunandi skammtastærðar engin áhrif þar á.

Aldur

Rannsóknir á lyfjahlvörfum hjá öldruðum (eldri en 65 ára) hafa ekki verið gerðar.

Kyn

Þau takmörkuðu gögn, sem til eru um lyfjahlvörf tenófovírs í konum, benda ekki til munar á milli kynja.

Þjóðerni

Takmarkaðar rannsóknir hafa farið fram á lyfjahlvörfum hjá hópum af ólíku þjóðerni.

Börn

HIV-1: Lyfjahlvörf tenófovírs við jafnvægi voru metin hjá 8 unglungum sem voru sýk af HIV-1 (á aldrinum 12 til <18 ára) og með líkamsþyngd ≥ 35 kg. Meðaltal (\pm SD) C_{max} var $0,38 \pm 0,13$ µg/ml og AUC_{tau} var $3,39 \pm 1,22$ µg·klst./ml. Útsetning fyrir tenófovíri sem kom fram hjá unglungum sem fengu daglega skammta til inntöku af tenófovír tvísóproxíli 245 mg var svipuð og útsetning sem fram kom hjá fullorðnum sem fengu einn skammt á dag af tenófovír tvísóproxíli 245 mg.

Langvinn lifrabólga B: Útsetning fyrir tenófovíri við jafnvægi hjá unglungum sem voru smitaðir af HBV (á aldrinum 12 til <18 ára) sem fengu daglegan skammt til inntöku af tenófovír tvísóproxíli 245 mg var svipuð og útsetning sem fram kom hjá fullorðnum sem fengu einn skammt á dag af tenófovír tvísóproxíli 245 mg.

Útsetning fyrir tenófovíri hjá börnum á aldrinum 2 til < 12 ára sem voru smituð af HBV og fengu 6,5 mg/kg líkamsþyngdar af tenófovír tvísóproxíli til inntöku á dag, allt að hámarksskammtinum 245 mg, var svipuð og útsetning sem fram kom hjá börnum á aldrinum 2 til < 12 ára sem voru sýkt af HIV-1 og

fengu 6,5 mg/kg skammt af tenófóvír tvísóproxíli einu sinni á dag, allt að hámarksskammtinum 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli.

Rannsóknir á lyfjahvörfum tenófóvír tvísóproxíl 245 mg taflna hjá börnum yngri en 12 ára eða með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið gerðar.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvarfabreytur tenófóvírs voru ákvarðaðar eftir að einn skammtur af tenófóvír tvísóproxíli 245 mg var gefinn 40 fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu HIV- eða HBV-sýkingu en höfðu mismunandi stig skertrar nýrnastarfsemi sem skilgreind var miðað við grunnildi kreatínínúthreinsunar (CrCl) (nýrnastarfsemi taldist eðlileg þegar CrCl >80 ml/mín; skerðing taldist væg þegar CrCl = 50-79 ml/mín; miðlungs þegar CrCl = 30-49 ml/mín. og alvarleg þegar CrCl = 10-29 ml/mín.). Miðað við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi jókst meðalútsetning (frávikshlutfall, CV%) fyrir tenófóvíri frá 2.185 (12%) ng·klst./ml hjá sjúklingum með CrCl >80 ml/mín. í 3.064 (30%) ng·klst./ml, 6.009 (42%) ng·klst./ml og 15.985 (45%) ng·klst./ml hjá sjúklingum með vægt, miðlungs og alvarlega skerta nýrnastarfsemi eftir því sem við á. Búist er við að skammtaráðleggingar fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi, þar sem bil milli skammta er aukið, leiði til hærri hámarksþéttni í plasma og lægri C_{min} gilda hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi miðað við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki er vitað um klínískar afleiðingar af þessu.

Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (*End Stage Renal Disease, ESRD*) (CrCl <10 ml/mín.) sem þurfa blóðskilun jókst þéttni tenófóvírs milli skilunarlota umtalsvert á 48 klst. og náði meðal- C_{max} 1.032 ng/ml og meðal-AUC_{0-48klst.} 42.857 ng·klst./ml.

Ráðlagt er að aðlaga bil milli skammta af tenófóvír tvísóproxíli 245 mg hjá fullorðnum sjúklingum með kreatínínúthreinsun <50 ml/mín. eða hjá sjúklingum sem þegar eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) og þurfa skilun (sjá kafla 4.2).

Lyfjahvörf tenófóvírs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem ekki eru í blóðskilun og eru með kreatínínúthreinsun <10 ml/mín. og hjá sjúklingum með ESRD sem meðhöndlaður er með kviðskilun eða öðrum tegundum skilunar.

Lyfjahvörf tenófóvírs hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir til grundvallar ráðleggingum um skammta (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Stakur 245 mg skammtur af tenófóvír tvísóproxíl var gefinn fullorðnum sjúklingum sem ekki voru sýktir af HIV eða HBV en voru með skerta lifrarstarfsemi á mismunandi stigum, sem skilgreind var samkvæmt Child-Pugh-Turcotte-skalanum (CPT). Lyfjahvörf tenófóvírs breyttust ekki verulega hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, sem bendir til þess að ekki sé þörf á að aðlaga skammta hjá þeim. Meðalgildi (frávikshlutfall, CV%) tenófóvírs voru C_{max} 223 (34,8%) ng/ml og AUC_{0-∞} 2.050 (50,8%) ng·klst./ml hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi samanborið við 289 (46,0%) ng/ml og 2.310 (43,5%) ng·klst./ml hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi og 305 (24,8%) ng/ml og 2.740 (44,0%) ng·klst./ml hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjaumbrot innan frumu

Í útlægum einkjarna frumum mannsblóðs sem ekki fjölga sér (PBMCs) reyndist helmingunartími tenófóvírs tvífosfats vera um það bil 50 stundir, en helmingunartíminn í sams konar frumum, sem örvaðar voru með fýtóhemagglútíníni, reyndist um það bil 10 stundir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn. Niðurstöður klínískra rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, hundum og öpum við útsetningu sem er svipuð eða meiri en útsetning sem fæst við meðferð hjá mönnum og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, sýndu meðal annars fram á eiturverkanir í nýrum og

beinum og lækkun á fosfatþéttni í sermi. Eiturverkun á bein greindist sem beinmeyra (apar) og minnkun beinþéttni (rottur og hundar). Eiturverkun á bein hjá ungum fullorðnum rottum og hundum kom fram við útsetningu sem nam ≥ 5 -faldri útsetningu hjá börnum og fullorðnum; eiturverkun á bein kom fram hjá ungum, sýktum öpum við mikla útsetningu í kjölfar lyfjagjafar undir húð (≥ 40 -föld útsetning hjá sjúklingum). Niðurstöður rannsókna á rottum og öpum bentu til minnkunar frásogs fosfats í meltingarvegi með þar af leiðandi minnkun beinþéttni, sem áhrif frá efninu.

Erfðafræðilegar eiturefnarannsóknir veittu jákvæðar niðurstöður hvað varðar mælingar á eartilfrumum músa *in vitro*, tvíræðar niðurstöður hjá einum stofni sem notaður var í Ames-prófun og lítið eitt jákvæðar í USD prófi í lifrarfrumum úr rottum. Hins vegar voru niðurstöður neikvæðar úr *in vivo* smákjarnaprófi músabeinmergs.

Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum við inntöku hjá rottum og músum leiddi í ljós lágt nýgengi skeifugarnaræxla við mjög stóra skammta hjá músum. Ólíklegt er að þessi æxli skipti máli hvað menn varðar.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kaninum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, þungun eða fóstur. Í eiturefnarannsóknnum á tenófóvír tvísóproxíl minnkuðu hins vegar lífslíkur og þyngd unga við og eftir fæðingu við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

Mat á umhverfisáhættu (ERA)

Virka efnið tenófóvír tvísóproxíl og megin umbrotsefni þess eru þrávirk efni í náttúrunni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni töflu

Laktósa

Örkristallaður sellulósi

Förhleypt sterkja

Kroskarmellósi natríum

Magnesíum sterat

Filmuhúðun

Indígótín-karmín-, „Aluminium Lake“ (E132)

Títantvíoxíð (E171)

Pólývínýlalkóhól

Makrógól 3350

Talkúm

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólýetýlen (HDPE) lyfjaglas með pólýprópýlen (PP) barnaöryggisloki, sem inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur og rakadrægt kísilgel í HDPE hylki.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fáanlegar:
30 (1 x 30) filmuhúðaðar töflur

Fjölpakkningar sem innihalda 90 filmuhúðaðar töflur (3 lyfjaglös með 30 filmuhúðuðum töflum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37 Prag 10,
Tékkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/16/048/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13.maí 2016.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 7. desember 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

15. maí 2024.