

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tenofoviridisoproxil Mylan 245 mg
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 245 mg Tenofoviridisoproxil (entsprechend 300 mg Tenofoviridisoproxilmaleat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 155 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Hellblaue, runde, bikonvexe Filmtabletten, 12,20 ± 0,20 mm Durchmesser, mit der Prägung „TN245“ auf der einen Seite und „M“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

HIV-1-Infektion

Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet.

Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von Tenofoviridisoproxil zur Behandlung einer HIV-1-Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (> 100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (< 10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten < 5.000 Kopien/ml). Tenofoviridisoproxil wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinations-therapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen.

Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis < 18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist.

Die Entscheidung für Tenofoviridisoproxil zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren.

Hepatitis-B-Infektion

Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten werden angewendet für die Behandlung chronischer Hepatitis B bei Erwachsenen mit:

- kompensierter Lebererkrankung mit nachgewiesener aktiver viraler Replikation, dauerhaft erhöhten Alaninaminotransferase- (ALT-)Werten im Serum und histologischem Nachweis einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose (siehe Abschnitt 5.1).

- nachgewiesenem Lamivudin-resistenten Hepatitis-B-Virus (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

- dekompensierter Lebererkrankung (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten werden angewendet für die Behandlung chronischer Hepatitis B bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit:

- kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener immunaktiver Erkrankung, d. h. aktiver viraler Replikation, dauerhaft erhöhten Serum-ALT-Werten und histologischem Nachweis einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie soll nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion und/oder der chronischen Hepatitis B erfahren ist.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis Tenofoviridisoproxil für die Behandlung von HIV oder chronischer Hepatitis B ist 245 mg (eine Tablette) einmal täglich, zu einer Mahlzeit eingenommen.

Chronische Hepatitis B

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht bekannt. Eine Beendigung der Behandlung kann wie nachfolgend beschrieben in Erwägung gezogen werden:

- Bei HBeAg-positiven Patienten ohne Zirrhose sollte die Behandlung mindestens 6–12 Monate nach einer bestätigten HBe-Serokonversion (HBeAg-Verlust und HBV-DNA-Verlust mit Nachweis von anti-HBe-Ak) oder bis zu einer HBs-Serokonversion oder bis zu einem Verlust der Wirksamkeit (siehe Abschnitt 4.4) durchgeführt werden. Die ALT- und HBV-DNA-Werte im Serum sollten nach Beendigung der Behandlung regelmäßig untersucht werden, um einen späteren virologischen Rückfall zu erkennen.
- Bei HBeAg-negativen Patienten ohne Zirrhose sollte die Behandlung mindestens bis zu einer HBs-Serokonversion oder bis zu einem nachgewiesenen Verlust der Wirksamkeit durchgeführt werden. Bei einer längerfristigen Behandlungsdauer von mehr als 2 Jahren wird eine regelmäßige Überprüfung des Behandlungsschemas empfohlen, um sicherzustellen, dass die gewählte Behandlung für den Patienten weiterhin angemessen ist.

Wenn eine feste Darreichungsform zur Behandlung der HIV-1-Infektion und der chronischen Hepatitis B bei Erwachsenen nicht geeignet ist, ist die Verfügbarkeit anderer geeigneter Formulierungen zu prüfen.

Tenofoviridisoproxil Mylan ist nur als 245 mg Filmtabletten erhältlich. Gegebenenfalls ist die Verfügbarkeit anderer geeigneter Formulierungen zu prüfen.

Kinder und Jugendliche

HIV-1: Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 35 kg beträgt die empfohlene Dosis

Tenofoviridisoproxil 245 mg (eine Tablette) einmal täglich, zu einer Mahlzeit eingenommen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Reduzierte Dosen Tenofoviridisoproxil werden zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren angewendet. Da Tenofoviridisoproxil Mylan nur als 245 mg Filmtabletten erhältlich sind, sind sie zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren nicht geeignet. Gegebenenfalls ist die Verfügbarkeit anderer geeigneter Formulierungen zu prüfen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofoviridisoproxil bei HIV-1-infizierten Kindern im Alter von unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Chronische Hepatitis B: Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 35 kg beträgt die empfohlene Dosis Tenofoviridisoproxil 245 mg (eine Tablette) einmal täglich, zu einer Mahlzeit eingenommen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die optimale Behandlungsdauer ist zurzeit nicht bekannt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofoviridisoproxil bei Kindern mit chronischer Hepatitis B im Alter von 2 bis < 12 Jahren oder einem Gewicht < 35 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Wenn eine feste Darreichungsform zur Behandlung der HIV-1-Infektion und der chronischen Hepatitis B bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren nicht geeignet ist, ist die Verfügbarkeit anderer geeigneter Formulierungen zu prüfen.

Versäumte Dosis

Wenn ein Patient die Einnahme von Tenofoviridisoproxil um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zu einer Mahlzeit nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Tenofoviridisoproxil um mehr als 12 Stunden versäumt und es fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Tenofoviridisoproxil erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen. Wenn der Patient später als 1 Stunde nach der Einnahme von Tenofoviridisoproxil erbricht, ist keine weitere Dosis erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosisempfehlung für Patienten über 65 Jahre erlauben (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Tenofovir wird über die Niere eliminiert, und die Exposition gegenüber Tenofovir steigt bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

Erwachsene

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofoviridisoproxil bei erwachsenen Patienten mit mittelgradiger und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) vor. Daten

zum Langzeit-Sicherheitsprofil bei leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) wurden nicht evaluiert. Tenofoviridisoproxil sollte deshalb bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko überwiegt. Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min einschließlich hämodialysepflichtiger Patienten wird empfohlen, Tenofoviridisoproxil 33 mg/g Granulat zu verwenden, damit diese Patienten eine reduzierte tägliche Dosis von Tenofoviridisoproxil erhalten können.

Leichte Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min)

Begrenzte Daten aus klinischen Studien unterstützen die einmal tägliche Dosierung von 245 mg Tenofoviridisoproxil bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung.

Mittelgradige Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min)

Da die Verabreichung reduzierter Dosen mit der 245 mg Tablette nicht möglich ist, sind verlängerte Dosierungsintervalle bei Anwendung der 245 mg Filmtabletten denkbar. Eine Anwendung von 245 mg Tenofoviridisoproxil alle 48 Stunden ist möglich. Dies basiert auf der Modellierung von pharmakokinetischen Daten nach Einmalgabe bei HIV-negativen und nicht-HBV-infizierten Probanden mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz mit Hämodialyse-Pflichtigkeit, wurde aber nicht durch Daten aus klinischen Studien bestätigt. Deshalb sollten bei diesen Patienten das klinische Ansprechen auf die Behandlung sowie die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und hämodialysepflichtige Patienten

Aufgrund des Fehlens alternativer Tablettenstärken ist eine adäquate Dosisanpassung nicht möglich. Eine Anwendung ist daher bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen. Falls keine alternative Therapiemöglichkeit besteht, können verlängerte Dosierungsintervalle wie folgt angewendet werden:

Schwere Nierenfunktionsstörung: 245 mg Tenofoviridisoproxil können alle 72–96 Stunden angewendet werden (Dosierung: zweimal wöchentlich).

Hämodialysepflichtige Patienten: 245 mg Tenofoviridisoproxil können alle 7 Tage im Anschluss an eine Hämodialyse-Sitzung angewendet werden*.

Diese Anpassungen des Dosierungsintervalls beruhen nicht auf Daten aus klinischen Studien. Simulationen zeigen, dass die verlängerten Dosierungsintervalle bei Anwendung der Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten möglicherweise nicht optimal sind und zu einer erhöhten Toxizität und ungenügender Wirksamkeit führen könnten. Deshalb müssen das klinische Ansprechen und die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

* Im Allgemeinen eine Dosis pro Woche, wobei von wöchentlich drei Hämodialysesitzungen von jeweils ca. 4 Stunden Dauer ausgegangen wird bzw. nach Abschluss einer Hämodialyse von 12 Stunden Dauer.

Für Patienten, die keine Hämodialyse erhalten und eine Kreatinin-Clearance < 10 ml/min aufweisen, konnten keine Dosisempfehlungen aufgestellt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Tenofoviridisoproxil bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Wenn Tenofoviridisoproxil bei Patienten mit chronischer Hepatitis B, mit oder ohne HIV-Koinfektion, abgesetzt wird, sollten diese Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Tenofoviridisoproxil Mylan Tabletten sollten einmal täglich zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Ausnahmsweise können Tenofoviridisoproxil Mylan 245 mg Filmtabletten jedoch nach Auflösen der Tablette in mindestens 100 ml Wasser, Orangensaft oder Traubensaft eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Allen HBV-infizierten Patienten sollte angeboten werden, einen Test auf HIV-Antikörper durchführen zu lassen, bevor sie mit der Tenofoviridisoproxil-Therapie beginnen (siehe unten *Koinfektion mit HIV-1 und Hepatitis B*).

HIV-1

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Chronische Hepatitis B

Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass Tenofoviridisoproxil das Risiko einer HBV-Übertragung auf andere durch sexuellen Kontakt oder kontaminiertes Blut nicht verhindert. Es müssen weiterhin geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

– Tenofoviridisoproxil Mylan darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln

angewendet werden, die Tenofoviridisoproxil oder Tenofoviralfenamid enthalten.

- Tenofoviridisoproxil Mylan darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dreifach-Therapie mit Nukleosiden/ Nukleotiden

Im Rahmen einer Kombinationstherapie aus Tenofoviridisoproxil mit Lamivudin und Abacavir oder mit Lamivudin und Didanosin, in der jeweils alle drei Substanzen einmal täglich gegeben wurden, kam es bei HIV-Patienten zu einer hohen Rate an frühem virologischem Versagen und Resistenzentwicklung.

Wirkung auf die Nieren und Knochen bei Erwachsenen

Wirkung auf die Nieren

Tenofovir wird hauptsächlich renal eliminiert. Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden in der klinischen Praxis im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofoviridisoproxil berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Überwachung der Nierenfunktion

Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Tenofoviridisoproxil zu berechnen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung nach 2 bis 4 Behandlungswochen, nach 3 Behandlungsmonaten und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Behandlung bei bestehender Nierenerkrankung

Bei allen mit Tenofoviridisoproxil behandelten erwachsenen Patienten mit einem Serumphosphatspiegel von < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder einer auf < 50 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe *Proximale Tubulopathie* in Abschnitt 4.8). Bei erwachsenen Patienten, bei denen die Kreatinin-Clearance auf < 50 ml/min oder die Serumphosphat-Konzentration auf < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, sollte außerdem eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofoviridisoproxil erwogen werden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofoviridisoproxil erwogen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln und Risiko der Nierentoxizität

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel (z. B. Aminoglycoside, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2)

sollte die Anwendung von Tenofoviridisoproxil vermieden werden. Ist die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, sollte die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren nicht steroidal entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAIDs) berichtet. Falls Tenofoviridisoproxil gleichzeitig mit einem NSAID verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.

Bei Patienten, die Tenofoviridisoproxil in Kombination mit einem mit Ritonavir oder Cobicistat geboosterten Proteasehemmer erhielten, wurde ein höheres Risiko für eine Nierenfunktionsstörung berichtet. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung sollte die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil mit einem geboosterten Proteasehemmer sorgfältig geprüft werden.

Tenofoviridisoproxil wurde klinisch nicht bei Patienten untersucht, die Arzneimittel erhielten, welche über denselben renalen Stoffwechselweg, einschließlich der Transportproteine *human organic anion transporter* (hOAT) 1 und 3 oder MRP 4, sezerniert werden (z.B. Cidofovir, ein bekanntermaßen nephrotoxisches Arzneimittel). Diese renalen Transportproteine könnten für die tubuläre Sekretion und teilweise für die renale Ausscheidung von Tenofovir und Cidofovir verantwortlich sein. Infolgedessen könnte sich die Pharmakokinetik dieser Arzneimittel, welche über denselben renalen Stoffwechselweg, einschließlich der Transportproteine hOAT 1 und 3 oder MRP 4, sezerniert werden verändern, wenn sie zusammen angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen, es sei denn, sie ist unbedingt notwendig. In letzterem Fall sollte aber die Nierenfunktion wöchentlich überprüft werden (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktionsstörung

Das renale Sicherheitsprofil für Tenofoviridisoproxil wurde nur in sehr begrenztem Umfang bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) untersucht.

Erwachsene Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min, einschließlich hämodialysepflichtige Patienten

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofoviridisoproxil bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor. Tenofoviridisoproxil sollte deshalb nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko überwiegt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und bei hämodialysepflichtigen Patienten wird die Anwendung von Tenofoviridisoproxil nicht empfohlen. Wenn keine alternative Therapiemöglichkeit besteht, muss das Dosisintervall angepasst werden

und die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wirkung auf die Knochen

In einer kontrollierten klinischen Studie über 144 Wochen bei HIV-infizierten Patienten, die Tenofoviridisoproxil mit Stavudin in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz bei nicht antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten verglichen, wurde in beiden Behandlungsgruppen ein leichtes Absinken der Knochenmineraldichte (BMD, *bone mineral density*) der Hüfte und Wirbelsäule beobachtet. Das Absinken der BMD der Wirbelsäule und die Veränderungen der Knochen-Biomarker gegenüber dem Ausgangswert waren nach 144 Wochen signifikant größer in der mit Tenofoviridisoproxil behandelten Patientengruppe. Das Absinken der BMD der Hüfte war in dieser Gruppe bis zur Woche 96 signifikant größer. Es bestand allerdings kein erhöhtes Fraktur-Risiko oder kein Anzeichen auf klinisch relevante Knochenanomalien über 144 Wochen.

In anderen (prospektiven und Querschnitts-) Studien wurde das größte Absinken der BMD bei Patienten beobachtet, die Tenofoviridisoproxil im Rahmen einer Behandlung erhielten, die einen geboosterten Proteasehemmer beinhaltete. Bei Patienten mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko sollten alternative Behandlungen in Erwägung gezogen werden.

Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen) können mit einer proximalen renalen Tubulopathie assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8).

Bei vermuteten oder nachgewiesenen Knochenanomalien sollte entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

Wirkung auf die Nieren und Knochen bei Kindern und Jugendlichen

Langzeiteffekte der Knochen- und Nierentoxizität sind bislang unzureichend geklärt. Darüber hinaus ist die Nierentoxizität nicht mit völliger Sicherheit reversibel. Deshalb wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um in jedem Einzelfall Nutzen und Risiko einer Behandlung gegeneinander abzuwägen, eine geeignete Überwachung während der Behandlung zu bestimmen (einschließlich der Entscheidung zum Absetzen der Behandlung) und die Notwendigkeit einer Supplementierung zu prüfen.

Wirkung auf die Nieren

In der klinischen Studie GS-US-104-0352 wurde bei HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren über renale Nebenwirkungen berichtet, die mit einer proximalen renalen Tubulopathie zu vereinbaren waren (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Überwachung der Nierenfunktion

Wie bei Erwachsenen sollte die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat-Konzentration) vor Beginn der Therapie bestimmt und während der Behandlung überwacht werden (siehe oben).

Behandlung bei bestehender Nierenerkrankung

Bei allen mit Tenofoviridisoproxil behandelten pädiatrischen Patienten mit einem

bestätigten Serumphosphatspiegel von < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe *Proximale Tubulopathie* in Abschnitt 4.8). Bei vermuteten oder nachgewiesenen Nierenanomalien sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden, um über eine Unterbrechung der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil zu entscheiden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofoviridisoproxil erwogen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln und Risiko der Nierentoxizität

Es gelten dieselben Empfehlungen wie für Erwachsene (siehe oben).

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung von Tenofoviridisoproxil bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxil sollte bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht begonnen werden und bei pädiatrischen Patienten, die während der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, abgebrochen werden.

Wirkung auf die Knochen

Tenofoviridisoproxil kann eine Verminderung der BMD verursachen. Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit Tenofoviridisoproxil auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Fraktur-Risiko sind zurzeit nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Werden bei pädiatrischen Patienten Knochenanomalien nachgewiesen oder vermutet, sollte der Rat eines Endokrinologen und/oder Nephrologen eingeholt werden.

Lebererkrankung

Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei lebertransplantierten Patienten sind sehr begrenzt.

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofoviridisoproxil bei HBV-infizierten Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung und einem Child-Pugh-Turcotte-Score (CPT-Score) > 9 vor. Diese Patienten können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer hepatischer oder renaler Nebenwirkungen haben. Daher sollten bei dieser Patientengruppe die Leber-, Gallen- und Nierenwerte engmaschig überwacht werden.

Exazerbationen der Hepatitis
Entzündungsschübe während der Behandlung: Spontane Exazerbationen bei chronischer Hepatitis B sind relativ häufig und durch einen vorübergehenden Anstieg des Serumspiegels der Alaninaminotransferase (ALT) charakterisiert. Nach Beginn einer antiviralen Therapie kann der ALT-Spiegel bei manchen Patienten ansteigen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung waren die erhöhten ALT-Spiegel im Serum im Allge-

meinen nicht von einem Anstieg der Bilirubin-konzentrationen im Serum oder einer Dekompensation begleitet. Patienten mit Leberzirrhose tragen ein höheres Risiko für eine Dekompensation nach einer Hepatitis-Exazerbation und sollten deshalb während der Therapie engmaschig überwacht werden.

Entzündungsschübe nach Beendigung der Behandlung: Akute Exazerbationen der Hepatitis wurden auch bei Patienten berichtet, die die Hepatitis-B-Therapie beendet haben. Hepatitis-Exazerbationen nach der Behandlung gehen gewöhnlich mit einem Anstieg der HBV-DNA einher und die meisten Fälle scheinen selbst-limitierend zu verlaufen. Es wurden jedoch schwere Exazerbationen, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die Leberfunktion sollte nach Beendigung der Hepatitis-B-Therapie mindestens 6 Monate durch wiederholte klinische- und Laboruntersuchungen überwacht werden. Eine erneute Hepatitis-B-Therapie kann erforderlich sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.

Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung sind Hepatitis-Exazerbationen besonders kritisch und verlaufen manchmal tödlich.

Koinfektion mit Hepatitis C oder D: Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit von Tenofovir bei Patienten vor, die mit dem Hepatitis C oder D-Virus koinfiziert sind.

Koinfektion mit HIV-1 und Hepatitis B: Wegen des Risikos einer Resistenzentwicklung der HI-Viren sollte Tenofoviridisoproxil bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten nur als Teil einer angemessenen antiretroviralen Kombinationstherapie angewendet werden. Bei Patienten mit bestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es während einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Anomalien der Leberfunktion. Diese Patienten sollten gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss erwogen werden, die Behandlung zu unterbrechen oder zu beenden. Es sollte jedoch beachtet werden, dass Anstiege der ALT-Werte als Teil des antiviralen Therapieansprechens unter Tenofovir angesehen werden können, siehe oben unter *Exazerbationen der Hepatitis*.

Verabreichung mit bestimmten Hepatitis C-Virostatika

Bei der gemeinsamen Verabreichung von Tenofoviridisoproxil mit Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir erhöhten sich nachweislich die Plasmakonzentrationen von Tenofovir, vor allem bei einer gleichzeitigen HIV-Therapie, die Tenofoviridisoproxil und einen pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthielt. Im Umfeld von Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil nicht bestätigt. Die möglichen Risiken und Vorteile einer gemeinsamen Verabreichung von Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Vel-

patasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und Tenofoviridisoproxil in Verbindung mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir oder Darunavir) müssen abgewogen werden, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen. Patienten, die Tenofoviridisoproxil zusammen mit Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, müssen auf mit Tenofoviridisoproxil assoziierte unerwünschte Ereignisse überwacht werden.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieempfehlungen verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero

Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobak-

terielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Ältere Patienten

Die Anwendung von Tenofoviridisoproxil bei Patienten im Alter von über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Tenofoviridisoproxil Vorsicht geboten.

Tenofoviridisoproxil Mylan 245 mg Filmtabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund dürfen Patienten mit seltenen erblichen Krankheiten wie einer Galaktose-Intoleranz, einem vollständigen Laktase-Mangel oder einer Glukose-Galaktose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Geht man von *In-vitro*-Test-Ergebnissen und den bekannten Eliminationswegen von Tenofovir aus, ist das Potential für CYP450-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Tenofovir und anderen Arzneimitteln gering.

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Tenofoviridisoproxil Mylan darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxil oder Tenofoviralfenamid enthalten.

Tenofoviridisoproxil darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

Didanosin

Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 1).

Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden

Da Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, kann die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre

Sekretion über die Transportproteine hOAT 1, hOAT 3 oder MRP 4 (z.B. Cidofovir) konkurrieren, die Serumkonzentration von Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln, wie z.B. aber nicht ausschließlich Aminoglycosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2 sollte die Anwendung von Tenofoviridisoproxil vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Da Tacrolimus die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, sollte diese engmaschig überwacht werden, wenn Tacrolimus gleichzeitig mit Tenofoviridisoproxil angewendet wird.

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Tenofoviridisoproxil und anderen Arzneimitteln sind in Tabelle 1 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „b.i.d.“ zweimal täglich und „q. d.“ einmal täglich.

Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tenofoviridisoproxil mit Emtricitabin, Lamivudin, Indinavir, Efavirenz, Nelfinavir, Saquinavir (Ritonavir geboostert), Methadon, Ribavirin, Rifampicin, Tacrolimus oder dem hormonellen Verhütungsmittel Norgestimat/Ethinylestradiol zeigten sich keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Tenofoviridisoproxil muss zu den Mahlzeiten eingenommen werden, da Nahrungsaufnahme die Bioverfügbarkeit von Tenofovir erhöht (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Umfassende Erfahrungen an schwangeren Frauen (über 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Tenofoviridisoproxil hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Falls notwendig kann eine Anwendung von Tenofoviridisoproxil während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Tenofoviridisoproxil und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
Proteasehemmer		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: Kein signifikanter Effekt auf die PK-Parameter von Lopinavir/Ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir: Kein signifikanter Effekt auf die PK-Parameter von Darunavir/Ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
NRTIs		
Didanosin	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40–60 %.	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Eine erhöhte systemische Exposition gegenüber Didanosin kann das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöhen. Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, die mitunter tödlich verlaufen, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Didanosin mit einer Dosis von 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4-Zellzahl assoziiert: Diese ist möglicherweise durch eine intrazelluläre Interaktion verursacht, die zu einem Anstieg an phosphoryliertem (d.h. aktivem) Didanosin führte. Wurde eine auf 250 mg verringerte Dosis von Didanosin gleichzeitig mit Tenofoviridisoproxil zur Behandlung der HIV-1-Infektion angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen berichtet.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
NRTIs		
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovirdisoproxil darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Tenofovirdisoproxil mit Entecavir.
Virostatika gegen das Hepatitis-C-Virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gemeinsame Verabreichung von Tenofovirdisoproxil, Ledipasvir/Sofosbuvir und Atazanavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gemeinsame Verabreichung von Tenofovirdisoproxil, Ledipasvir/Sofosbuvir und Darunavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
Virostatika gegen den Hepatitis-C-Virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovirdisoproxil-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovirdisoproxil-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil
Virostatika gegen den Hepatitis-C-Virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q. d.) + Dolutegravir (50 mg q. d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q. d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofoviridisoproxil assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 % Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir und Atazanavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxil bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung Tabelle auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
Virostatika gegen den Hepatitis-C-Virus		
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 38 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir und Darunavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 % Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir und Lopinavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung Tabelle auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
Virostatika gegen den Hepatitis-C-Virus		
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q. d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q. d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxil assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q. d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q. d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 % Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und Efavirenz ist davon auszugehen, dass die Plasmakonzentrationen von Velpatasvir absinken. Die gleichzeitige Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und efavirenzhaltigen Therapien wird nicht empfohlen.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil
Virostatika gegen den Hepatitis-C-Virus		
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q. d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q. d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxil assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil, Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir und Darunavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten Nebenwirkungen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxil bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt. Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung Tabelle auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil
Virostatika gegen den Hepatitis-C-Virus		
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

- Die Daten stammen von einer gleichzeitigen Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir. Eine zeitversetzte Verabreichung (12 Stunden Abstand) zeigte ähnliche Ergebnisse.
- Wichtigster zirkulierender Metabolit von Sofosbuvir.
- Studie, die mit zusätzlich 100 mg Voxilaprevir durchgeführt wurde, um eine bei HCV-infizierten Patienten erwartete Voxilaprevir-Exposition zu erreichen.

In der Fachliteratur wurde gezeigt, dass eine Exposition gegenüber Tenofoviridisoproxil im dritten Trimester der Schwangerschaft das Risiko einer HBV-Übertragung von der Mutter auf das Kind verringert, wenn Müttern Tenofoviridisoproxil verabreicht wird, zusätzlich zur Verabreichung von Hepatitis B-Immunglobulin und einer Hepatitis B-Impfung bei den Säuglingen.

In drei kontrollierten klinischen Studien erhielten insgesamt 327 Schwangere mit chronischer HBV-Infektion ab der 28. bis 32. Schwangerschaftswoche durchgehend bis zu ein bis zwei Monate nach der Geburt einmal täglich Tenofoviridisoproxil (245 mg). Die Frauen und ihre Säuglinge wurden bis zu 12 Monate nach der Entbindung weiter beobachtet. Diese Daten ergaben keine Warnsignale bezüglich der Sicherheit.

Stillzeit

Es wurde gezeigt, dass Tenofovir in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Tenofovir Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Daher sollte Tenofoviridisoproxil Mylan während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Generell wird empfohlen, dass HIV- und HBV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder nicht stillen, um eine HIV- und HBV-Übertragung auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zum Einfluß von Tenofoviridisoproxil auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Tenofoviridisoproxil in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Dennoch sollten Patienten darüber informiert werden, dass während der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil über Schwindelgefühle berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil HIV-1 und Hepatitis B: Bei mit Tenofoviridisoproxil behandelten Patienten wurden in seltenen Fällen Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und gelegentliche Ereignisse proximaler renaler Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Tenofoviridisoproxil behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

HIV-1: Bei etwa einem Drittel der Patienten sind nach einer Kombinationsbehandlung mit Tenofoviridisoproxil und anderen antiretroviralen Wirkstoffen Nebenwirkungen zu erwarten. Bei diesen Nebenwirkungen handelt es sich meist um leichte bis mittelgradige gastrointestinale Beschwerden. Ungefähr 1 % der mit Tenofoviridisoproxil behandelten erwachsenen Patienten beendete die Behandlung aufgrund von Magen-Darm-Beschwerden.

Hepatitis B: Bei etwa einem Viertel der Patienten sind nach einer Behandlung mit Tenofoviridisoproxil Nebenwirkungen zu erwarten, die meisten davon in leichter Aus-

prägung. In klinischen Studien an HBV-infizierten Patienten war die am häufigsten auftretende Nebenwirkung von Tenofoviridisoproxil Übelkeit (5,4 %).

Über akute Exazerbationen der Hepatitis wurde bei Patienten sowohl während der Behandlung als auch nach Beendigung der Hepatitis-B-Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Nebenwirkungen von Tenofoviridisoproxil basiert auf Sicherheitsdaten aus klinischen Studien sowie auf Erkenntnissen seit der Markteinführung. Sämtliche Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 auf Seite 13 gezeigt.

HIV-1 klinische Studien: Die Beurteilung der Nebenwirkungen aus klinischen Studiendaten zu HIV-1 basiert auf Erfahrungen aus zwei Studien mit 653 vorbehandelten Patienten und einer doppelblinden kontrollierten Vergleichsstudie mit 600 nicht vorbehandelten Patienten. Die vorbehandelten Patienten wurden 24 Wochen mit Tenofoviridisoproxil (n = 443) oder mit Placebo (n = 210) jeweils in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln behandelt. Die nicht vorbehandelten Patienten erhielten 144 Wochen lang Tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 299) oder Stavudin (n = 301) in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz.

Klinische Studien zu Hepatitis B: Die Beurteilung der Nebenwirkungen aus klinischen Studiendaten zu HBV basiert vorwiegend auf Erfahrungen aus zwei doppelblinden kontrollierten Vergleichsstudien mit 641 erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B und kompensierter Lebererkrankung, die 48 Wochen lang einmal

täglich mit Tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 426) oder mit Adefovirdipivoxil 10 mg (n = 215) behandelt wurden. Die Nebenwirkungen, die während der Weiterbehandlung über 384 Wochen beobachtet wurden, waren konsistent mit dem Sicherheitsprofil von Tenofoviridisoproxil. Im Anschluss an einen anfänglichen Rückgang um ungefähr -4,9 ml/min (nach der Cockcroft-Gault-Formel) bzw. -3,9 ml/min/1,73 m² (nach der MDRD-Formel [modification of diet in renal disease]) nach den ersten 4 Behandlungswochen betrug die Rate der jährlichen Verschlechterung der Nierenfunktion nach Studienbeginn bei Patienten unter Tenofoviridisoproxil -1,41 ml/min pro Jahr (nach der Cockcroft-Gault-Formel) bzw. -0,74 ml/min/1,73 m² pro Jahr (nach der MDRD-Formel).

Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung: Das Sicherheitsprofil von Tenofoviridisoproxil bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung wurde in einer doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie (GS-US-174-0108) beurteilt, in der erwachsene Patienten über 48 Wochen Tenofoviridisoproxil (n = 45) oder Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil (n = 45) oder Entecavir (n = 22) erhielten.

Im Behandlungsarm mit Tenofoviridisoproxil brachen 7 % der Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab; bei 9 % der Patienten kam es bis Woche 48 zu einem bestätigten Anstieg des Serumkreatinins um ≥ 0,5 mg/dl oder zu einem bestätigten Serumphosphatspiegel < 2 mg/dl; es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den kombinierten Tenofovir-Gruppen und der Entecavir-Gruppe. Nach 168 Wochen zeigten 16 % (7/45) aus der Tenofoviridisoproxil-Gruppe, 4 % (2/45) aus der Gruppe mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil und 14 % (3/22) aus der Entecavir-Gruppe Unverträglichkeiten. 13 % (6/45) aus der Tenofoviridisoproxil-Gruppe, 13 % (6/45) aus der Gruppe mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil und 9 % (2/22) aus der Entecavir-Gruppe hatten einen bestätigten Anstieg des Serumkreatinins um ≥ 0,5 mg/dl oder einen bestätigten Serumphosphatspiegel < 2 mg/dl.

Zu Woche 168 war die Rate der Todesfälle in der Patientenpopulation mit dekompensierter Lebererkrankung 13 % (6/45) in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe, 11 % (5/45) in der Gruppe mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil und 14 % (3/22) in der Entecavir-Gruppe. Die Rate des hepatozellulären Karzinoms war 18 % (8/45) in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe, 7 % (3/45) in der Gruppe mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil und 9 % (2/22) in der Entecavir-Gruppe.

Patienten mit einem hohen CPT-Score zu Studienbeginn hatten ein höheres Risiko für das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Lamivudin-resistenter chronischer Hepatitis B: In einer randomisierten, doppelblinden Studie (GS-US-174-0121), in der 280 Lamivudin-resistente Patienten über 240 Wochen mit Tenofoviridisoproxil (n = 141) oder Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (n = 139) behandelt

wurden, zeigten sich keine neuen Nebenwirkungen von Tenofoviridisoproxil.

Die Nebenwirkungen, die vermutlich (zumindest möglicherweise) mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, sind nach Organsystem und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) oder selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000).

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen **HIV-1 und Hepatitis B:**

Nierenfunktionsstörungen

Da Tenofoviridisoproxil Nierenschäden hervorrufen kann, wird die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 *Zusammenfassung zum Si-*

cherheitsprofil). In der Regel klang eine proximale renale Tubulopathie nach dem Absetzen von Tenofoviridisoproxil ab oder verbesserte sich. Allerdings verbesserte sich bei einigen Patienten trotz des Absetzens von Tenofoviridisoproxil die verringerte Kreatinin-Clearance nicht wieder vollständig. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung (beispielsweise Patienten mit schon bestehenden Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel erhalten) besteht ein erhöhtes Risiko, dass es bei ihnen trotz des Absetzens von Tenofoviridisoproxil zu einer unvollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt (siehe Abschnitt 4.4).

Laktatazidose

Fälle von Laktatazidose wurden bei der Einnahme von Tenofoviridisoproxil allein oder in

Tabelle 2: Nebenwirkungen im tabellarischen Überblick, die gemäß den Erfahrungen aus klinischen Studien und den Erkenntnissen seit der Markteinführung mit Tenofoviridisoproxil in Zusammenhang stehen

Häufigkeit	Tenofoviridisoproxil
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	
Sehr häufig:	Hypophosphatämie ¹
Gelegentlich:	Hypokaliämie ¹
Selten:	Laktatazidose
Erkrankungen des Nervensystems:	
Sehr häufig:	Schwindelgefühl
Häufig:	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	
Sehr häufig:	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Bauchschmerzen, Völlegefühl, Flatulenz
Gelegentlich:	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen:	
Häufig:	Erhöhte Transaminasen
Selten:	Hepatosteatose, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	
Sehr häufig:	Hautausschlag
Selten:	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:	
Gelegentlich:	Rhabdomyolyse ¹ , Muskelschwäche ¹
Selten:	Osteomalazie (sich äußernd durch Knochenschmerzen und selten beitragend zu Frakturen) ^{1,2} , Myopathie ¹
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	
Gelegentlich:	Erhöhter Kreatininwert, proximale renale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom)
Selten:	Akutes Nierenversagen, Nierenversagen, akute Tubulusnekrose, Nephritis (einschließlich akuter interstitieller Nephritis) ² , nephrogener Diabetes insipidus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	
Sehr häufig:	Asthenie
Häufig:	Müdigkeit

¹ Diese Nebenwirkung kann infolge einer proximalen renalen Tubulopathie auftreten. Liegt diese Erkrankung nicht vor, wird Tenofoviridisoproxil nicht als Ursache betrachtet.

² Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung gemeldet. Weder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien noch in dem sogenannten Expanded Access Programm für Tenofoviridisoproxil wurde diese Nebenwirkung beobachtet. Die Häufigkeitskategorie ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien und im Rahmen des Expanded Access Programms mit Tenofoviridisoproxil behandelt wurden (n = 7.319).

Kombination mit anderen antiretroviralen Mitteln berichtet. Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie einer dekompensierten Lebererkrankung oder Patienten, die Begleitmedikamente erhalten, von denen bekannt ist, dass sie eine Laktatazidose auslösen, haben ein erhöhtes Risiko, während der Tenofoviridisoproxilbehandlung eine schwere Laktatazidose zu bekommen, einschließlich tödlicher Verläufe.

HIV-1:

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Hepatitis B:

Hepatitis-Exazerbationen während der Behandlung

In Studien an Patienten, die zuvor nicht mit Nukleosiden behandelt worden waren, kam es während der Behandlung bei 2,6% der mit Tenofoviridisoproxil behandelten Patienten zu einem > 10-fachen Anstieg der ALT-Werte gegenüber dem oberen Normalwert mit einem > 2-fachen Anstieg gegenüber dem Ausgangswert. Der Anstieg der ALT-Werte trat im Median nach 8 Wochen auf und bildete sich bei fortgesetzter Therapie zurück. Bei der Mehrzahl der Fälle war der Anstieg der ALT-Werte mit einer Verringerung der Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$ Kopien/ml assoziiert, die vor dem Anstieg der ALT-Werte oder gleichzeitig mit diesem auftrat. Während der Behandlung ist eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).

Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung

Bei HBV-infizierten Patienten traten nach Beendigung der HBV-Behandlung klinische und laborchemische Zeichen von Exazerbationen der Hepatitis auf (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

HIV-1:

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf zwei randomisierten Studien (GS-US-104-0321 und GS-US-104-0352) bei 184 HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten (im Alter von 2 bis < 18 Jahren), die über 48 Wochen eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxil (n = 93) oder Placebo/einem ak-

tiven Vergleichsarzneimittel (n = 91) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). Die Nebenwirkungen, die bei den mit Tenofoviridisoproxil behandelten pädiatrischen Patienten beobachtet wurden, waren mit denen vergleichbar, die in klinischen Studien zu Tenofoviridisoproxil bei Erwachsenen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8 *Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen* und 5.1).

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei HIV-1-infizierten Jugendlichen waren die BMD Z-Scores der Patienten, die Tenofoviridisoproxil erhielten, niedriger als die der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Bei HIV-1-infizierten Kindern waren die BMD Z-Scores der Patienten, die zu Tenofoviridisoproxil wechselten, niedriger als die der Patienten, die ihre Stavudin- oder Zidovudinhaltige Therapie beibehielten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

In der Studie GS-US-104-0352 brachen 8 von 89 pädiatrischen Patienten (9,0%), die mit Tenofoviridisoproxil behandelt wurden (mediane Exposition gegenüber Tenofoviridisoproxil: 331 Wochen), die Studienmedikation aufgrund von renalen unerwünschten Ereignissen ab. Fünf Patienten (5,6%) wiesen Laborbefunde auf, die klinisch mit einer proximalen renalen Tubulopathie vereinbar waren; 4 von diesen Patienten brachen die Therapie mit Tenofoviridisoproxil ab. Sieben Patienten hatten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zwischen 70 und 90 ml/min/1,73 m². Darunter waren 3 Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Abnahme der geschätzten GFR, die sich nach dem Absetzen von Tenofoviridisoproxil verbesserte.

Chronische Hepatitis B

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf einer randomisierten Studie (Studie GS-US-174-0115) bei 106 jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) mit chronischer Hepatitis B, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 52) oder Placebo (n = 54) über 72 Wochen erhalten haben. Die Nebenwirkungen, die bei jugendlichen Patienten beobachtet wurden, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxil erhielten, stimmten mit den Nebenwirkungen überein, welche in klinischen Studien mit Tenofoviridisoproxil bei Erwachsenen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8 *Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen* und 5.1).

Bei HBV-infizierten Jugendlichen wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Die BMD Z-Scores waren bei Patienten, die Tenofoviridisoproxil erhielten, niedriger als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Sonstige besondere Patientengruppe(n) Ältere Patienten

Die Anwendung von Tenofoviridisoproxil bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Tenofoviridisoproxil Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Da Tenofoviridisoproxil nierentoxisch wirken kann, wird eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion bei mit Tenofoviridisoproxil Mylan behandelten erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2). Die Anwendung von Tenofoviridisoproxil bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de** anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen von Toxizität (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3) zu beobachten, und falls erforderlich, müssen entsprechende unterstützende Standardtherapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Behandlung

Tenofovir kann durch Hämodialyse aus dem Organismus entfernt werden; der Medianwert der Hämodialyse-Clearance-Rate beträgt 134 ml/min. Es ist nicht bekannt, ob Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; Nukleosid- und Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer, ATC-Code: J05AF07

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Tenofoviridisoproxilmaleat ist das Maleatsalz des Prodrug Tenofoviridisoproxil. Tenofoviridisoproxil wird resorbiert und in den wirksamen Bestandteil Tenofovir, ein Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid)-Analogon, umgewandelt. Tenofovir wird dann durch konstitutiv exprimierte zelluläre Enzyme in den aktiven Metaboliten Tenofovidiphosphat, ein obligatorisch den Kettenabbruch induzierendes Molekül umgewandelt. Tenofovidiphosphat hat eine intrazelluläre Halbwertszeit von 10 Stunden in aktivierten und von 50 Stunden in ruhenden Monozyten im peripheren Blut (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMCs). Tenofovidiphosphat inhibiert die HIV-1-Reverse Transkriptase und die HBV-Polymerase durch direkte Bindungskonkurrenz mit dem natürlichen Desoxyribonukleotid-Substrat und – nach Einbau in die DNA – durch DNA-Kettenabbruch. Tenofovidiphosphat ist ein schwacher Hemmer der zellulären Polymerasen α , β und γ . Bei Konzentrationen von bis zu

300 µmol/l hat Tenofovir in *In-vitro*-Tests auch keine Wirkung auf die Synthese von mitochondrialer DNA oder die Milchsäure-Produktion gezeigt.

HIV-Daten

Antivirale HIV-Aktivität in-vitro: Die 50%ige Hemmkonzentration (EC_{50}) von Tenofovir für den HIV-1_{III_B}-Laborstamm vom Wildtyp beträgt in lymphatischen Zell-Linien 1–6 µmol/l und für primäre HIV-1-Isolate vom Subtyp B in PBMCs 1,1 µmol/l. Tenofovir ist auch aktiv gegen die HIV-1-Subtypen A, C, D, E, F, G und O sowie gegen HIV_{BaL} in primären Monozyten/Makrophagen. *In-vitro* wirkt Tenofovir gegen HIV-2 (EC_{50} von 4,9 µmol/l bei MT-4-Zellen).

Resistenzen: *In-vitro* und bei einigen Patienten (siehe Klinische Wirksamkeit und Sicherheit) wurden HIV-1-Stämme mit verringerter Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir und einer K65R-Mutation der reversen Transkriptase selektiert. Tenofoviridisoproxil sollte möglichst nicht bei antiretroviral vorbehandelten Patienten angewendet werden, bei denen Stämme mit der K65R-Mutation nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.4). Außerdem wurde durch Tenofovir eine K70E-Substitution in der HIV-1-Reversen Transkriptase selektiert, was zu einer geringfügig verringerten Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir führt.

In klinischen Studien an vorbehandelten Patienten wurde die Aktivität von Tenofoviridisoproxil 245 mg gegen HIV-1-Stämme, die resistent gegenüber Nukleosidinhibitoren waren, untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten, deren HIV drei oder mehr Thymidin-Analoga-assoziierte Mutationen (TAMs) der Reversen Transkriptase aufwies, zu denen entweder die M41L- oder die L210W-Mutation zählten, weniger stark auf die Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 245 mg ansprachen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Tenofoviridisoproxil bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen wurde in Studien über einen Zeitraum von 48 Wochen (vorbehandelte Patienten) bzw. 144 Wochen (nicht vorbehandelte Patienten) nachgewiesen.

In der Studie GS-99-907 wurden 550 vorbehandelte erwachsene Patienten 24 Wochen lang mit Placebo oder mit 245 mg Tenofoviridisoproxil behandelt. Bei Studienbeginn betrug die mittlere CD4-Zellzahl 427 Zellen/mm³, die mittlere Plasma-HIV-1-RNA 3,4 log₁₀ Kopien/ml (wobei 78 % der Patienten eine Viruslast von < 5.000 Kopien/ml hatten) und die mittlere Dauer der vorherigen HIV-Behandlung 5,4 Jahre. Die Genotypisierung der HIV-Isolate, die bei Studienbeginn an 253 Patienten durchgeführt wurde, ergab für 94 % der Patienten HIV-1-Resistenzmutationen, die mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren assoziiert sind, 58 % der Patienten hatten Proteaseinhibitor-assoziierte Mutationen und 48 % hatten Mutationen im Zusammenhang mit nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren.

In Woche 24 betrugen die zeitlich gewichteten Durchschnittswerte für die Verände-

rungen gegenüber dem Ausgangswert, gemessen in log₁₀ (DAVG₂₄-Werte) für die HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen, bei Placeboempfängern –0,03 log₁₀ Kopien/ml und bei der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil –0,61 log₁₀ Kopien/ml ($p < 0,0001$). Eine statistisch signifikante Differenz der CD4-Zellzahl zugunsten von 245 mg Tenofoviridisoproxil wurde in den zeitlich gewichteten Durchschnittswerten für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 (DAVG₂₄) beobachtet (+13 Zellen/mm³ bei 245 mg Tenofoviridisoproxil versus –11 Zellen/mm³ bei Placebo; p -Wert = 0,0008). Die antivirale Wirkung von Tenofoviridisoproxil hielt über 48 Wochen an (DAVG₄₈ betrug –0,57 log₁₀ Kopien/ml, der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA unter 400 Kopien/ml war 41 %, der unter 50 Kopien/ml 18 %). Acht (2 %) der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil behandelten Patienten entwickelten innerhalb der ersten 48 Wochen eine K65R-Mutation.

In der aktiv kontrollierten 144-Wochen-Phase der doppelblinden Studie GS-99-903 wurden Wirksamkeit und Sicherheit von 245 mg Tenofoviridisoproxil im Vergleich zu Stavudin, jeweils in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz, bei nicht antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten untersucht. Bei Studienbeginn betrug die mittlere CD4-Zellzahl 279 Zellen/mm³, die mittlere Plasma-HIV-1-RNA 4,91 log₁₀ Kopien/ml. 19 % der Patienten hatten eine symptomatische HIV-1-Infektion und 18 % hatten AIDS. Die Patienten wurden zu Beginn der Studie nach HIV-1-RNA und CD4-Zellzahl stratifiziert. 43 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von > 100.000 Kopien/ml, und 39 % wiesen CD4-Zellzahlen von < 200 Zellen/ml auf.

In der Intent-To-Treat-Analyse (fehlende Daten und ein Wechsel der antiretroviralen Therapie (ART) wurden als Versagen gewertet) wiesen nach 48 Behandlungswochen in der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil behandelten Gruppe 80 % der Patienten weniger als 400 Kopien/ml bzw. 76 % weniger als 50 Kopien/ml, der HIV-1-RNA auf. Im Vergleich dazu hatten in der mit Stavudin behandelten Gruppe 84 % der Patienten weniger als 400 Kopien/ml bzw. 80 % weniger als 50 Kopien/ml. In Woche 144 wiesen in der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil behandelten Gruppe 71 % der Patienten weniger als 400 Kopien/ml bzw. 68 % weniger als 50 Kopien/ml der HIV-1-RNA auf. Im Vergleich dazu hatten in der mit Stavudin behandelten Gruppe 64 % der Patienten weniger als 400 Kopien/ml bzw. 63 % weniger als 50 Kopien/ml.

Nach 48 Behandlungswochen war die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für HIV-1-RNA und CD4-Zellzahl bei beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (–3,09 log₁₀ Kopien/ml und +169 Zellen/mm³ in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil gegenüber –3,09 log₁₀ Kopien/ml und +167 Zellen/mm³ in der Stavudin-Gruppe). Nach 144 Behandlungswochen blieb die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (–3,07 log₁₀ Kopien/

ml und +263 Zellen/mm³ in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil gegenüber –3,03 log₁₀ Kopien/ml und +283 Zellen/mm³ in der Stavudin-Gruppe). Das dauerhafte Ansprechen auf die Behandlung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil war unabhängig von den HIV-1-RNA-Werten und der CD4-Zahl bei Studienbeginn.

Die K65R-Mutation trat bei den Patienten in der Gruppe mit Tenofoviridisoproxil geringfügig häufiger auf als in der aktiven Kontrollgruppe (2,7 % versus 0,7 %). Eine Efavirenz- oder Lamivudin-Resistenz trat entweder bereits vor oder gleichzeitig mit der Entwicklung der K65R-Mutation auf. Bei acht Patienten in der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil behandelten Gruppe zeigte das HIV die K65R-Mutation. Sieben dieser Mutationen traten innerhalb der ersten 48 Behandlungswochen auf, die letzte in Woche 96. Bis zur Woche 144 wurde keine weitere Entwicklung von K65R beobachtet. Ein Patient in der mit Tenofoviridisoproxil behandelten Gruppe entwickelte die K70E-Substitution im Virus. Sowohl genotypische als auch phänotypische Analysen ergaben keine Hinweise auf andere Entstehungswege für Resistenzen gegenüber Tenofovir.

HBV-Daten

Antivirale Aktivität gegen HBV in-vitro:

Die antivirale *In-vitro*-Aktivität von Tenofovir gegen HBV wurde mithilfe der Zelllinie HepG2 2.2.15 untersucht. Die EC_{50} -Werte für Tenofovir lagen im Bereich von 0,14 bis 1,5 µmol/l, bei CC_{50} -Werten (50 % zytotoxische Konzentration) von > 100 µmol/l.

Resistenzen: Es wurden keine HBV-Mutationen identifiziert, die mit Resistenzen gegenüber Tenofoviridisoproxil assoziiert sind (siehe Klinische Wirksamkeit und Sicherheit). Bei Untersuchungen auf zellulärer Basis zeigten HBV-Stämme, die die Mutationen rtV173L, rtL180M und rtM204I/V aufwiesen, welche mit Resistenzen gegenüber Lamivudin und Telbivudin assoziiert sind, eine Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir, die dem 0,7- bis 3,4-Fachen des Wertes des Wildtyp-Virus entsprach. HBV-Stämme, die die Mutationen rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V und rtM250V exprimierten, welche mit Resistenzen gegenüber Entecavir assoziiert sind, zeigten eine Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir, die dem 0,6- bis 6,9-Fachen des Wertes des Wildtyp-Virus entsprach. HBV-Stämme, die die Adefovir-assoziierten Resistenzmutationen rtA181V und rtN236T aufwiesen, zeigten eine Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir, die dem 2,9- bis 10-Fachen des Wertes des Wildtyp-Virus entsprach. Viren mit der Mutation rtA181T blieben gegenüber Tenofovir empfindlich mit EC_{50} -Werten, die beim 1,5-Fachen des Wertes des Wildtyp-Virus lagen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Der Nachweis des Nutzens von Tenofoviridisoproxil bei kompensierter und dekomensierter Erkrankung basiert auf dem virologischen, biochemischen und serologischen Ansprechen bei Erwachsenen mit HBeAg-positiver und HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B. Unter den behandelten Patienten waren nicht vorbehandelte Patienten, mit Lamivudin oder mit Adefoviridisoproxil vorbehandelte Patienten sowie Patienten, die bei Studienbeginn Resistenz-

mutationen gegen Lamivudin und/oder Adefovirdipivoxil aufwiesen. Ein Nutzen wurde auch anhand des histologischen Ansprechens bei kompensierten Patienten gezeigt.

Erfahrungswerte bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung nach 48 Wochen (Studien GS-US-174-0102 und GS-US-174-0103)

Die 48-Wochen-Daten von zwei randomisierten doppelblinden Phase-III-Studien, in denen Tenofoviridisoproxil mit Adefovirdipivoxil bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung verglichen wurde, sind in Tabelle 3 gezeigt. In Studie GS-US-174-0103 wurden 266 randomisierte HBeAg-positive Patienten behandelt, während in Studie GS-US-174-0102 375 HBeAg-negative und HBeAb-positive randomisierte Patienten behandelt wurden.

In beiden Studien war Tenofoviridisoproxil bezüglich des primären Endpunkts zur Wirksamkeit „vollständiges Ansprechen“ (definiert als HBV-DNA-Titer < 400 Kopien/ml und Rückgang im Knodell-Entzündungs-Score um mindestens zwei Punkte ohne Verschlechterung des Knodell-Fibrose-Scores) Adefovirdipivoxil signifikant überlegen. Die Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 245 mg war im Vergleich zur Behandlung mit 10 mg Adefovirdipivoxil auch mit einem signifikant höheren Anteil von Patienten mit HBV-DNA < 400 Kopien/ml assoziiert. Beide Behandlungsarme zeigten in Woche 48 ähnliche Resultate bezüglich des histologischen Ansprechens (Rückgang des Knodell-Entzündungs-Score um mindestens zwei Punkte ohne Verschlechterung des Knodell-Fibrose-Scores) (siehe Tabelle 3).

In Studie GS-US-174-0103 erreichte in Woche 48 im Tenofoviridisoproxil-Behandlungsarm im Vergleich zum Adefovirdipivoxil-Behandlungsarm ein signifikant höherer Anteil an Patienten normalisierte ALT-Werte und einen Verlust des HBsAg (siehe Tabelle 3).

Tenofoviridisoproxil war im Vergleich zu Adefovirdipivoxil mit einem signifikant größeren Anteil an Patienten assoziiert, deren HBV-DNA unter der Nachweisgrenze lag (< 169 Kopien/ml [< 29 I.E./ml]; Quantifizierungsgrenze des Roche Cobas Taqman HBV-Tests), (Studie GS-US-174-0102; 91 %, 56 % und Studie GS-US-174-0103; 69 %, 9 %).

Das Ansprechen auf die Behandlung mit Tenofoviridisoproxil war bei Patienten, die zu Beginn der Therapie mit Nukleosiden vorbehandelt ($n = 51$) und nicht vorbehandelt ($n = 375$) waren, sowie bei Patienten mit normalen ALT-Werten ($n = 21$) und erhöhten ALT-Werten ($n = 405$) vergleichbar, wenn die beiden Studien GS-US-174-0102 und GS-US-174-0103 zusammen ausgewertet wurden. Von den 51 Patienten, die zuvor mit Nukleosiden behandelt worden waren, waren 49 mit Lamivudin behandelt worden. Von den Patienten, die zuvor mit Nukleosiden behandelt worden waren, sprachen 73 %, von den Patienten, die zuvor nicht mit Nukleosiden behandelt worden waren, 69 % vollständig an. Eine Reduktion der HBV-DNA-Werte auf < 400 Kopien/ml erreichten 90 % der Patienten, die mit Nukleosiden vorbehandelt worden waren, und

Tabelle 3: Parameter für die Wirksamkeit bei kompensierten HBeAg-negativen und HBeAg-positiven Patienten in Woche 48

Parameter	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 125	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 90
Vollständiges Ansprechen (%)^a	71*	49	67*	12
Histologie				
Histologisches Ansprechen (%) ^b	72	69	74	68
Abnahme des HBV-DNA-Titers gegenüber dem Ausgangswert im Median^c (log ₁₀ Kopien/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV-DNA (%) < 400 Kopien/ml (< 69 I.E./ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalisierte ALT-Werte ^d	76	77	68*	54
Serologie (%)				
HBeAg-Verlust/ Serokonversion	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg-Verlust/ Serokonversion	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-Wert versus Adefovirdipivoxil < 0,05

^a Vollständiges Ansprechen definiert als HBV-DNA-Titer < 400 Kopien/ml und Rückgang im Knodell-Entzündungs-Score um mindestens zwei Punkte ohne Verschlechterung auf dem Knodell-Fibrose-Score.

^b Rückgang um mindestens zwei Punkte auf dem nekro-inflammatorischen Knodell-Score ohne Verschlechterung des Knodell-Fibrose-Scores.

^c Die Änderung des HBV-DNA-Titers gegenüber dem Ausgangswert im Median reflektiert nur den Unterschied zwischen dem HBV-DNA-Ausgangswert und der Nachweisgrenze des verwendeten Tests.

^d Die Population, die zur Analyse der Normalisierung der ALT-Werte herangezogen wurde, schloss nur Patienten ein, deren ALT-Werte zu Beginn der Studie über dem oberen Normalwert lagen.

n/a = nicht zutreffend.

88 % der Patienten, die nicht mit Nukleosiden vorbehandelt worden waren. Alle Patienten mit normalen ALT-Werten zu Beginn der Therapie und 88 % der Patienten mit initial erhöhten ALT-Werten erreichten eine Reduktion der HBV-DNA-Werte auf < 400 Kopien/ml.

Erfahrungen über 48 Wochen hinaus in den Studien GS-US-174-0102 und GS-US-174-0103

Nach der doppelblinden Behandlung über 48 Wochen in den Studien GS-US-174-0102 und GS-US-174-0103 (entweder Tenofoviridisoproxil 245 mg oder Adefovirdipivoxil 10 mg) konnten die Patienten ohne Unterbrechung auf eine nicht verblindete Tenofoviridisoproxil-Behandlung umgestellt werden. 77 % der Patienten in Studie GS-US-174-0102 und 61 % der Patienten in Studie GS-US-174-0103 setzten die Studie bis Woche 384 fort. In Woche 96, 144, 192, 240, 288 und 384 blieben die virologische Suppression sowie das biochemische und serologische Ansprechen unter der fortgesetzten Behandlung mit Tenofoviridisoproxil erhalten (siehe Tabelle 4 auf Seite 17 und Tabelle 5 auf Seite 18).

Gepaarte Leberbiopsiedaten zu Studienbeginn und in Woche 240 waren für 331/489 Patienten, die in den Studien GS-US-174-0102 und GS-US-174-0103 in Woche 240 verblieben sind, verfügbar (siehe Tabelle 6 auf Seite 18). 95 % (225/237)

der Patienten ohne Zirrhose zu Studienbeginn und 99 % (93/94) der Patienten mit Zirrhose zu Studienbeginn zeigten entweder keine Veränderung oder eine Verbesserung der Fibrose (Ishak-Fibrose-Score). Von den 94 Patienten mit Zirrhose zu Studienbeginn (Ishak-Fibrose-Score 5–6) zeigten 26 % (24) keine Veränderung des Ishak-Fibrose-Scores, 72 % (68) zeigten eine Regression der Zirrhose bis Woche 240 mit einer Reduktion des Ishak-Fibrose-Scores um mindestens 2 Punkte.

Erfahrungen bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion und Vorbehandlung mit Lamivudin

In einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie über 48 Wochen mit Tenofoviridisoproxil 245 mg an mit Lamivudin vorbehandelten erwachsenen Patienten, die mit HIV-1 und chronischer Hepatitis B koinfiziert waren (Studie ACTG 5127), betrug der mittlere HBV-DNA-Wert im Serum bei Patienten im Tenofovir-Behandlungsarm zu Beginn der Therapie 9,45 log₁₀ Kopien/ml ($n = 27$). Die Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 245 mg war mit einer mittleren Änderung der HBV-DNA-Werte im Serum bei Patienten, für die 48 Wochen Daten vorlagen ($n = 18$), von -5,74 log₁₀ Kopien/ml gegenüber dem Ausgangswert assoziiert. Außerdem hatten 61 % der Patienten normale ALT-Werte in Woche 48.

Tabelle 4: Parameter für die Wirksamkeit bei kompensierten HBeAg-negativen Patienten in Woche 96, 144, 192, 240, 288 und 384 der nicht verblindeten Behandlung

Parameter ^a	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)											
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoxil 10 mg Umstellung auf Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 125					
Woche	96 ^b	144 ^e	192 ^g	240 ⁱ	288 ^j	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^l	288 ^m	384 ^p
HBV-DNA (%) < 400 Kopien/ml (< 69 I.E./ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normalisierte ALT-Werte ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologie (%) HBeAg-Verlust/ Serokonversion	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg-Verlust/ Serokonversion	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Basiert auf Langzeit-Evaluierungsalgorithmus (LTE-Analyse) – Patienten, die die Behandlung vor Woche 384 aufgrund eines prüfplanbedingten Endpunkts beendet haben, sowie diejenigen, die Woche 384 abgeschlossen haben, werden in den Nenner aufgenommen.

^b 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxil-Behandlung und anschließend 48 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^c 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 48 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxil-Behandlung.

^d Die Population, die zur Analyse der Normalisierung der ALT-Werte herangezogen wurde, schloss nur Patienten ein, deren ALT-Werte zu Beginn der Studie über dem oberen Normalwert lagen.

^e 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxil-Behandlung und anschließend 96 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^f 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 96 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxil-Behandlung.

^g 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxil-Behandlung und anschließend 144 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^h 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 144 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxil-Behandlung.

ⁱ 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxil-Behandlung und anschließend 192 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^j 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 192 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxil-Behandlung.

^k Ein Patient aus dieser Gruppe war zur Visite in Woche 240 zum ersten Mal HBsAg-negativ und blieb weiterhin negativ bis zum Ende der Datenerfassung. Jedoch wurde der HBsAg-Verlust des Patienten letztlich bei der nachfolgenden Visite bestätigt.

^l 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxil-Behandlung und anschließend 240 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^m 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 240 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxil-Behandlung.

ⁿ Die dargelegten Zahlen sind kumulative Prozentangaben basierend auf einer Kaplan-Meier-Analyse, unter Ausschluss der Daten, die nach dem Hinzufügen von Emtricitabin zur nicht verblindeten Tenofoviridisoproxil-Behandlung erhoben wurden (KM-Tenofoviridisoproxil).

^o 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxil-Behandlung und anschließend 336 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^p 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 336 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxil-Behandlung.

n/a = nicht zutreffend.

Erfahrungen bei Patienten mit persistierender Virusreplikation (Studie GS-US-174-0106)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tenofoviridisoproxil 245 mg oder Tenofoviridisoproxil 245 mg plus 200 mg Emtricitabin wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie (Studie GS-US-174-0106) bei HBeAg-positiven und HBeAg-negativen erwachsenen Patienten untersucht, die unter der Behandlung mit Adefovirdipivoxil 10 mg über mehr als 24 Wochen eine persistierende Virämie (HBV-DNA ≥ 1.000 Kopien/ml) zeigten. Zu Beginn waren 57 % der zu Tenofoviridisoproxil randomisierten Patienten versus 60 % der zu Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil randomisierten Patienten mit Lamivudin vorbehandelt. Insgesamt führte die Behandlung mit Tenofoviridisoproxil in Woche 24 bei 66 % (35/53) der Patienten zu HBV-DNA-Titern < 400 Kopien/ml (< 69 I.E./ml) versus 69 % (36/52) der Patienten, die mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil behandelt wurden ($p = 0,672$). Außerdem hatten 55 % (29/53) der mit Tenofoviridisoproxil behandelten Patienten HBV-DNA-Werte unterhalb der Nachweisgrenze (< 169 Kopien/ml [< 29 I.E./ml]); Quantifizierungsgrenze des Roche Cobas TaqMan HBV-Tests) versus 60 % (31/52) der mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil behandelten Patienten ($p = 0,504$). Vergleiche

zwischen den Gruppen bei Behandlung über 24 Wochen hinaus sind schwer zu interpretieren, da die Ärzte die Möglichkeit hatten, die Behandlung durch nicht verblindetes Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil zu intensivieren. Es laufen Langzeitstudien, um das Nutzen-/Risiko-Verhältnis der Doppeltherapie mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil bei HBV-monoinfizierten Patienten zu bestimmen.

Erfahrungen bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung nach 48 Wochen (Studie GS-US-174-0108)

Studie GS-US-174-0108 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofoviridisoproxil ($n = 45$), Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil ($n = 45$) und Entecavir ($n = 22$) bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung. Im Behandlungsarm mit Tenofoviridisoproxil wiesen die Patienten bei Studienbeginn einen mittleren CPT-Score von 7,2, mittlere HBV-DNA-Werte von $5,8 \log_{10}$ Kopien/ml und mittlere ALT-Werte im Serum von 61 U/l auf. 42 % (19/45) der Patienten wurden mindestens 6 Monate lang mit Lamivudin vorbehandelt, 20 % (9/45) der Patienten waren mit Adefovirdipivoxil vorbehandelt und 9 von 45 Patienten (20 %) wiesen bei Studienbeginn Resistenzmutationen gegen

Lamivudin und/oder Adefovirdipivoxil auf. Die co-primären Endpunkte zur Sicherheit waren Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses sowie ein bestätigter Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl oder ein bestätigter Serumphosphatspiegel < 2 mg/dl.

Von den Patienten mit CPT-Scores ≤ 9 erreichten nach 48-wöchiger Behandlung 74 % (29/39) aus der Tenofoviridisoproxil-Gruppe und 94 % (33/35) aus der Gruppe mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml.

Insgesamt sind die aus dieser Studie gewonnenen Daten zu begrenzt, um endgültige Schlussfolgerungen zum Vergleich von Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil versus Tenofoviridisoproxil zu ziehen (siehe Tabelle 7 auf Seite 19).

Erfahrungen über 48 Wochen hinaus in Studie GS-US-174-0108

Einer Abbrecher/Switch (= Versagen) Analyse nach erzielten 50 % (21/42) der mit Tenofoviridisoproxil behandelten Patienten, 76 % (28/37) der mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil behandelten Patienten und 52 % (11/21) der mit Entecavir behandelten Patienten zu Woche 168 einen HBV-DNA-Wert von < 400 Kopien/ml.

Tabelle 5: Parameter für die Wirksamkeit bei kompensierten HBeAg-positiven Patienten in Woche 96, 144, 192, 240, 288 und 384 der nicht verblindeten Behandlung

Studie 174-0103 (HBeAg-negativ)												
Parameter ^a	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoxil 10 mg Umstellung auf Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 90					
Woche	96 ^b	144 ^e	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV-DNA (%) < 400 Kopien/ml (< 69 I.E./ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalisierte ALT-Werte ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologie (%) HBeAg-Verlust/ Serokonversion HBsAg-Verlust/ Serokonversion	26/23 5/4	29/23 8/6 ^g	34/25 11/8 ^g	38/30 11/8 ^l	37/25 12/8 ^l	30/20 15/12 ^l	24/20 6/5	33/26 8/7 ^g	36/30 8/7 ^g	38/31 10/10 ^l	40/31 11/10 ^l	35/24 13/11 ^l

^a Basiert auf Langzeit-Evaluierungsalgorithmus (LTE-Analyse) – Patienten, die die Behandlung vor Woche 384 auf Grund eines prüfplanbedingten Endpunkts beendet haben, sowie diejenigen, die Woche 384 abgeschlossen haben, werden in den Nenner aufgenommen.

^b 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxil-Behandlung und anschließend 48 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^c 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 48 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxil-Behandlung.

^d Die Population, die zur Analyse der Normalisierung der ALT-Werte herangezogen wurde, schloss nur Patienten ein, deren ALT-Werte zu Beginn der Studie über dem oberen Normalwert lagen.

^e 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxil-Behandlung und anschließend 96 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^f 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 96 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxil-Behandlung.

^g Die dargelegten Zahlen sind kumulative Prozentangaben basierend auf einer Kaplan-Meier-Analyse, einschließlich der Daten, die nach dem Hinzufügen von Emtricitabin zur nicht verblindeten Tenofoviridisoproxil-Behandlung erhoben wurden (KM-ITT).

^h 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxil-Behandlung und anschließend 144 Wochen nicht verblindete Behandlung.

ⁱ 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 144 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxil-Behandlung.

^j 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxil-Behandlung und anschließend 192 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^k 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 192 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxil-Behandlung.

^l Die dargelegten Zahlen sind kumulative Prozentangaben basierend auf einer Kaplan-Meier-Analyse, unter Ausschluss der Daten, die nach dem Hinzufügen von Emtricitabin zur nicht verblindeten Tenofoviridisoproxil-Behandlung erhoben wurden (KM-Tenofoviridisoproxil).

^m 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxil-Behandlung und anschließend 240 Wochen nicht verblindete Behandlung.

ⁿ 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 240 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxil-Behandlung.

^o 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxil-Behandlung und anschließend 336 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^p 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 336 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxil-Behandlung.

Tabelle 6: Histologisches Ansprechen (%) bei kompensierten HBeAg-negativen und HBeAg-positiven Patienten in Woche 240 im Vergleich zu Studienbeginn

	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg Umstellung auf Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg Umstellung auf Tenofoviridisoproxil 245 mg n = 90 ^d
Histologisches Ansprechen ^{a, b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Die Population, die zur Analyse der histologischen Daten herangezogen wurde, schloss nur Patienten mit verfügbaren Leberbiopsiedaten (fehlend = ausgeschlossen) bis Woche 240 ein. Ansprechen nach dem Hinzufügen von Emtricitabin ist ausgeschlossen (insgesamt 17 Patienten in beiden Studien).

^b Rückgang um mindestens zwei Punkte auf dem nekro-inflammatorischen Knodell-Score ohne Verschlechterung des Knodell-Fibrose-Scores.

^c 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxil-Behandlung und anschließend bis zu 192 Wochen nicht verblindete Behandlung.

^d 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend bis zu 192 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxil-Behandlung.

Erfahrungen bei Patienten mit Lamivudin-resistentem HBV zu Woche 240 (Studie GS-US-174-0121)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 245 mg Tenofoviridisoproxil wurde in einer randomisierten, doppelblinden Studie (GS-US-174-0121) bei HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten (n = 280) mit einer kompensierten Lebererkrankung, einer Virämie (HBV-DNA ≥ 1.000 I.E./ml) und einer nachgewiesenen genotypischen Resistenz gegenüber Lamivudin (rtM204I/V $\pm$ rtL180M) untersucht. Nur 5 Patienten hatten zu Studienbeginn Adefovir-assoziierte Resistenz-

mutationen. 141 erwachsene Patienten wurden zum Behandlungsarm Tenofoviridisoproxil randomisiert und 139 zum Behandlungsarm Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil. Demografisch waren beide Behandlungsarme zu Studienbeginn ähnlich: 52,5 % der Patienten waren jeweils HBeAg-negativ, 47,5 % HBeAg-positiv, hatten einen mittleren HBV-DNA-Wert von 6,5 log₁₀ Kopien/ml und mittlere ALT-Werte von 79 U/l.

Nach 240 Wochen Behandlung hatten 117 von 141 Patienten (83 %), die zum Behandlungsarm Tenofoviridisoproxil randomisiert waren, einen HBV-DNA-Wert von < 400 Ko-

pien/ml und 51 von 79 Patienten (65 %) eine Normalisierung der ALT-Werte. Nach 240 Wochen Behandlung mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil hatten 115 von 139 Patienten (83 %) einen HBV-DNA-Wert von < 400 Kopien/ml und 59 von 83 Patienten (71 %) eine Normalisierung der ALT-Werte. Bei den HBeAg-positiven Patienten, die zum Behandlungsarm Tenofoviridisoproxil randomisiert waren, zeigten 16 von 65 Patienten (25 %) einen HBeAg-Verlust, 8 von 65 Patienten (12 %) zeigten bis Woche 240 eine anti-HBe-Serokonversion. Bei den HBeAg-positiven Patienten, die zum

Tabelle 7: Parameter zur Sicherheit und Wirksamkeit bei dekompensierten Patienten nach Woche 48

Parameter	Studie 174-0108		
	Tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg oder 1 mg) n = 22
Unverträglichkeit (dauerhafte Beendigung der Einnahme der Studienmedikation aufgrund eines therapiebedingten unerwünschten Ereignisses) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Bestätigter Anstieg des Serumkreatinins um ≥ 0,5 mg/dl seit Studienbeginn oder bestätigter Serumphosphatspiegel < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV-DNA n (%) < 400 Kopien/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALT n (%) Normale ALT-Werte	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
Abnahme des CPT- Scores ≥ 2 Punkte seit Studienbeginn n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Mittlere Änderung des CPT-Scores seit Studienbeginn	-0,8	-0,9	-1,3
Mittlere Änderung des MELD-Scores seit Studienbeginn	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-Wert des Vergleichs der kombinierten Tenofovir-Gruppen *versus* der Entecavir-Gruppe = 0,622.

^b p-Wert des Vergleichs der kombinierten Tenofovir-Gruppen *versus* der Entecavir-Gruppe = 1,000.

Behandlungsarm Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil randomisiert waren, zeigten 13 von 68 Patienten (19 %) einen HBeAg-Verlust, 7 von 68 Patienten (10 %) zeigten bis Woche 240 eine anti-HBe-Serokonversion. Zwei Patienten, die zum Behandlungsarm Tenofoviridisoproxil randomisiert waren, zeigten bis Woche 240 einen HBsAg-Verlust, aber keine Serokonversion zu anti-HBs. Fünf Patienten, die zum Behandlungsarm Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil randomisiert waren, zeigten einen HBsAg-Verlust, wobei 2 dieser 5 Patienten eine Serokonversion zu anti-HBs aufwiesen.

Klinische Resistenz

426 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 250) und HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 176) Patienten, die initial zur doppelblinden Tenofoviridisoproxil-Behandlung randomisiert und dann auf eine nicht verblindete Tenofoviridisoproxil-Behandlung umgestellt wurden, wurden auf genotypische Veränderungen der HBV-Polymerase gegenüber dem Ausgangswert untersucht. Eine genotypische Untersuchung wurde bei allen Patienten durchgeführt, die HBV-DNA-Werte > 400 Kopien/ml in Woche 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) und 384

(n = 2) unter Tenofoviridisoproxil-Monotherapie hatten. Es zeigte sich, dass sich keine Mutationen entwickelten, die mit einer Resistenz gegenüber Tenofoviridisoproxil assoziiert sind.

215 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 125) und HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 90) Patienten, die initial zur doppelblinden Adefovirdipivoxil-Behandlung randomisiert und dann auf eine nicht verblindete Tenofoviridisoproxil-Behandlung umgestellt wurden, wurden auf genotypische Veränderungen der HBV-Polymerase gegenüber dem Ausgangswert untersucht. Eine genotypische Untersuchung wurde bei allen Patienten durchgeführt, die HBV-DNA-Werte > 400 Kopien/ml in Woche 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1) und 384 (n = 2) unter Tenofoviridisoproxil-Monotherapie hatten. Es zeigte sich, dass sich keine Mutationen entwickelten, die mit einer Resistenz gegenüber Tenofoviridisoproxil assoziiert sind.

In der Studie GS-US-174-0108 erhielten 45 Patienten (einschließlich 9 Patienten mit Resistenzmutationen gegen Lamivudin und/oder Adefovirdipivoxil bei Studienbeginn) bis zu 168 Wochen lang Tenofoviridis-

oproxil. Genotypisierungsdaten von gepaarten HBV-Isolaten zu Studienbeginn und unter Behandlung lagen für 6/8 Patienten mit HBV-DNA-Werten > 400 Kopien/ml zu Woche 48 vor. In diesen Isolaten wurde kein Aminosäureaustausch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Tenofoviridisoproxil identifiziert. Bei 5 Patienten im Tenofoviridisoproxil-Behandlungsarm wurden nach Woche 48 genotypische Analysen durchgeführt. Bei keinem der Patienten wurde ein Aminosäureaustausch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Tenofoviridisoproxil identifiziert.

In Studie GS-US-174-0121 erhielten 141 Patienten mit Resistenzmutationen gegen Lamivudin bei Studienbeginn bis zu 240 Wochen Tenofoviridisoproxil. Insgesamt kam es bei 4 Patienten zum letzten Zeitpunkt unter Tenofoviridisoproxil zu einer virämischen Episode (HBV-DNA-Werte > 400 Kopien/ml). Für 2 von 4 dieser Patienten lagen Sequenzierungsdaten von gepaarten HBV-Isolaten zu Studienbeginn und unter Behandlung vor. In diesen Isolaten wurde kein Aminosäureaustausch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Tenofoviridisoproxil identifiziert.

In einer pädiatrischen Studie (GS-US-174-0115) erhielten 52 Patienten (einschließlich 6 Patienten mit Resistenzmutationen gegen Lamivudin bei Studienbeginn) zunächst verblindet bis zu 72 Wochen lang Tenofoviridisoproxil. Anschließend wurden 51/52 Patienten auf die unverblindete Behandlung mit Tenofoviridisoproxil (Tenofoviridisoproxil-Tenofoviridisoproxil-Gruppe) umgestellt. Bei allen Patienten in dieser Gruppe mit HBV-DNA-Werten > 400 Kopien/ml in Woche 48 (n = 6), Woche 72 (n = 5), Woche 96 (n = 4), Woche 144 (n = 2) und Woche 192 (n = 3) wurde eine Genotypisierung durchgeführt. 54 Patienten (einschließlich 2 Patienten mit Resistenzmutationen gegen Lamivudin bei Studienbeginn) erhielten zunächst 72 Wochen lang verblindet Placebo. Anschließend erhielten 52/54 Patienten Tenofoviridisoproxil (PLB-Tenofoviridisoproxil-Gruppe). Bei allen Patienten in dieser Gruppe mit HBV-DNA-Werten > 400 Kopien/ml in Woche 96 (n = 17), Woche 144 (n = 7) und Woche 192 (n = 8) wurde eine Genotypisierung durchgeführt. In diesen Isolaten wurde kein Aminosäureaustausch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Tenofoviridisoproxil identifiziert.

Kinder und Jugendliche

HIV-1: In Studie GS-US-104-0321 wurden 87 HIV-1-infizierte vorbehandelte Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit Tenofoviridisoproxil (n = 45) oder Placebo (n = 42) in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (OBR, *optimised background regimen*) über 48 Wochen behandelt. Aufgrund von Einschränkungen der Studie wurde ein Nutzen von Tenofoviridisoproxil gegenüber Placebo auf der Basis der HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen in Woche 24 nicht gezeigt. Anhand der Extrapolation der Daten von Erwachsenen und den vergleichenden pharmakokinetischen Daten ist jedoch ein Nutzen für Jugendliche zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxil oder Placebo erhielten, betrug zu Studienbeginn der mittlere BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule $-1,004$ bzw. $-0,809$ und der mittlere Ganzkörper-BMD Z-Score $-0,866$ bzw. $-0,584$. Die durchschnittliche Änderung in Woche 48 (Ende der doppelblinden Phase) betrug für den BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe $-0,215$ bzw. $-0,165$ in der Placebo-Gruppe und für den Ganzkörper-BMD Z-Score $-0,254$ bzw. $-0,179$. Verglichen mit der Placebo-Gruppe war die mittlere Zunahme der BMD in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe geringer. In Woche 48 hatten sechs Jugendliche in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe und ein Jugendlicher in der Placebo-Gruppe eine signifikante Abnahme der BMD der Lendenwirbelsäule (definiert als eine Abnahme $> 4\%$). Bei 28 Patienten, die eine 96-wöchige Behandlung mit Tenofoviridisoproxil erhielten, verminderte sich der BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule um $-0,341$ und der Ganzkörper-BMD Z-Score um $-0,458$.

In der Studie GS-US-104-0352 wurden 97 vorbehandelte Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit stabiler virologischer Suppression unter Stavudin- oder Zidovudinhaltigen Therapien randomisiert entweder einem Ersatz von Stavudin oder Zidovudin durch Tenofoviridisoproxil ($n = 48$) oder einer Beibehaltung der ursprünglichen Therapie ($n = 49$) über 48 Wochen zugeteilt. In Woche 48 wiesen 83 % der Patienten in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe und 92 % der Patienten in der Stavudin- oder Zidovudin-Gruppe HIV-1-RNA-Konzentrationen von < 400 Kopien/ml auf. Der Unterschied im Anteil der Patienten, die in Woche 48 eine Konzentration von < 400 Kopien/ml aufwiesen, war hauptsächlich durch den höheren Anteil an Therapieabbrüchen unter Tenofoviridisoproxil bedingt. Nach Ausschluss fehlender Daten wiesen 91 % der Patienten in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe und 94 % der Patienten in der Stavudin- oder Zidovudin-Gruppe in Woche 48 HIV-1-RNA-Konzentrationen von < 400 Kopien/ml auf.

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei den Patienten, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxil oder Stavudin/Zidovudin erhielten, betrug der durchschnittliche BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule zu Studienbeginn $-1,034$ bzw. $-0,498$ und der durchschnittliche Ganzkörper-BMD Z-Score $-0,471$ bzw. $-0,386$. Die durchschnittliche Änderung in Woche 48 (Ende der randomisierten Phase) betrug für den BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe $0,032$ bzw. $0,087$ in der Stavudin/Zidovudin-Gruppe und für den Ganzkörper-BMD Z-Score $-0,184$ bzw. $-0,027$. Die mittlere Knochenzunahme an der Lendenwirbelsäule war in Woche 48 zwischen der Tenofoviridisoproxil-Gruppe und der Stavudin/Zidovudin-Gruppe ähnlich. Die Gesamtknochenzunahme war in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe geringer als in der Gruppe, die mit Stavudin oder Zidovudin behandelt worden war. Ein Patient der Tenofoviridisoproxil-Gruppe und keiner

der mit Stavudin oder Zidovudin behandelten Patienten wies in Woche 48 eine signifikante ($> 4\%$) Abnahme der BMD an der Lendenwirbelsäule auf. Bei den 64 Patienten, die 96 Wochen lang Tenofoviridisoproxil erhielten, nahm der BMD Z-Score an der Lendenwirbelsäule um $-0,012$ und der Ganzkörper-BMD Z-Score um $-0,338$ ab. Die BMD Z-Scores wurden nicht nach Körpergröße und -gewicht adjustiert.

In der Studie GS-US-104-0352 brachen 8 von 89 pädiatrischen Patienten (9,0 %), die mit Tenofoviridisoproxil behandelt wurden, die Studienmedikation aufgrund von renalen unerwünschten Ereignissen ab. Fünf Patienten (5,6 %) wiesen Laborbefunde auf, die klinisch mit einer proximalen renalen Tubulopathie vereinbar waren; 4 von diesen Patienten brachen die Therapie mit Tenofoviridisoproxil ab (mediane Exposition gegenüber Tenofoviridisoproxil: 331 Wochen).

Chronische Hepatitis B: In Studie GS-US-174-0115 wurden 106 HBeAg-negative und HBeAg-positive Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer HBV-Infektion [HBV-DNA-Werte $\geq 10^5$ Kopien/ml, erhöhte Serum-ALT (≥ 2 -facher Anstieg gegenüber dem oberen Normalwert) oder erhöhte Serum-ALT-Spiegel in den letzten 24 Monaten] mit Tenofoviridisoproxil 245 mg ($n = 52$) oder Placebo ($n = 54$) über 72 Wochen behandelt. Die Patienten durften nicht mit Tenofoviridisoproxil vorbehandelt worden sein, durften aber Basistherapien mit Interferon (> 6 Monate vor Screening) oder jede andere orale nukleosidische/nukleotidische HBV-Therapie mit Ausnahmen von Tenofoviridisoproxil (> 16 Wochen vor Screening) erhalten haben. In Woche 72 zeigten insgesamt 88 % (46/52) der Patienten in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe und 0 % (0/54) der Patienten in der Placebo-Gruppe HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml. Bei 74 % (26/35) der Patienten in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe normalisierten sich die ALT-Werte in Woche 72, verglichen mit 31 % (13/42) in der Placebo-Gruppe. Patienten, die nicht mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren ($n = 20$), sprachen auf die Behandlung mit Tenofoviridisoproxil gleichwertig an wie Patienten, die mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren ($n = 32$), einschließlich Patienten mit Resistenzen gegenüber Lamivudin ($n = 6$). 95 % der Patienten, die nicht mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren, 84 % der Patienten, die mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren, und 83 % der Patienten mit Resistenzen gegenüber Lamivudin zeigten in Woche 72 HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml. 31 der 32 Patienten, die mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren, hatten eine Vorbehandlung mit Lamivudin erhalten. In Woche 72 hatten 96 % (27/28) der immunaktiven Patienten (HBV-DNA-Werte $\geq 10^5$ Kopien/ml, Serum-ALT $> 1,5$ -facher Anstieg gegenüber dem oberen Normalwert) in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe und 0 % (0/32) der Patienten in der Placebo-Gruppe HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml. 75 % (21/28) der immunaktiven Patienten in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe hatten zu Woche 72 nor-

male ALT-Werte verglichen mit 34 % (11/32) in der Placebo-Gruppe.

Nach 72 Wochen unter der verblindeten randomisierten Behandlung konnte jeder Patient auf die unverblindete Behandlung mit Tenofoviridisoproxil bis Woche 192 umgestellt werden. Nach Woche 72 konnte die virologische Suppression bei denjenigen Patienten aufrechterhalten werden, die doppelblind mit Tenofoviridisoproxil und anschließend unverblindet mit Tenofoviridisoproxil behandelt worden waren (Tenofoviridisoproxil-Tenofoviridisoproxil-Gruppe): 86,5 % (45/52) der Patienten in der Tenofoviridisoproxil-Tenofoviridisoproxil-Gruppe hatten in Woche 192 HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml. Bei den Patienten, die während des doppelblinden Abschnitts Placebo erhalten hatten, stieg der Anteil an Patienten mit HBV-DNA-Werten < 400 Kopien/ml stark an, nachdem diese die unverblindete Behandlung mit Tenofoviridisoproxil begonnen hatten (PBL-Tenofoviridisoproxil-Gruppe): 74,1 % (40/54) der Patienten in der PBL-Tenofoviridisoproxil-Gruppe hatten in Woche 192 HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml. Der Anteil an Patienten mit einer Normalisierung des ALT-Werts in Woche 192 betrug in der Tenofoviridisoproxil-Tenofoviridisoproxil-Gruppe bei den Patienten, die bei Studienbeginn HBeAg-positiv waren, 75,8 % (25/33) und bei den Patienten, die bei Studienbeginn HBeAg-negativ waren, 100 % (2 von 2 Patienten). Der Anteil an Patienten, bei denen es bis Woche 192 zu einer Serokonversion zu anti-HBe kam, war in der Tenofoviridisoproxil-Tenofoviridisoproxil-Gruppe und in der PBL-Tenofoviridisoproxil-Gruppe vergleichbar (37,5 % bzw. 41,7 %).

Die Daten zur Knochenmineraldichte (BMD) aus der Studie GS-US-174-0115 sind in Tabelle 8 auf Seite 21 zusammengefasst.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tenofoviridisoproxil eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei HIV und chronischer Hepatitis B gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tenofoviridisoproxil ist ein wasserlösliches Ester-Prodrug und wird *in-vivo* rasch in Tenofovir und Formaldehyd umgewandelt.

Tenofovir wird intrazellulär in Tenofovirmonophosphat und den wirksamen Bestandteil Tenofovirdiphosphat umgewandelt.

Resorption

Nach oraler Anwendung von Tenofoviridisoproxil an HIV-infizierten Patienten wird Tenofoviridisoproxil schnell resorbiert und in Tenofovir umgewandelt. Nachmen HIV-infizierte Patienten mehrfache Dosen Tenofoviridisoproxil zu einer Mahlzeit ein, bewirkte dies im Durchschnitt (% Variationskoeffizient) für Tenofovir einen C_{max} -Wert von 326 (36,6 %) ng/ml, eine AUC von 3.324 (41,2 %) ng h/ml und einen C_{min} -Wert von 64,4 (39,4 %) ng/ml. Die maximale Serumkonzentration von Tenofovir wird bei Einnahme auf nüchternen Magen innerhalb

Tabelle 8: Beurteilung der Knochenmineraldichte bei Studienbeginn, in Woche 72 und in Woche 192

	Studienbeginn		Woche 72		Woche 192	
	Tenofoviridisoproxil-Tenofoviridisoproxil	PLB-Tenofoviridisoproxil	Tenofoviridisoproxil-Tenofoviridisoproxil	PLB-Tenofoviridisoproxil	Tenofoviridisoproxil-Tenofoviridisoproxil	PLB-Tenofoviridisoproxil
LWS: mittlerer BMD Z-Score ^a (SD)	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
LWS: mittlere Änderung der BMD Z-Score ^a gegenüber Studienbeginn (SD)	n. z.	n. z.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Ganzkörper: mittlerer BMD Z-Score ^a (SD)	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Ganzkörper: mittlere Änderung der BMD Z-Score ^a gegenüber Studienbeginn (SD)	n. z.	n. z.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
LWS: Abnahme der BMD um mind. 6 % ^b	n. z.	n. z.	1,9 % (1 Patient)	0 %	3,8 % (2 Patienten)	3,7 % (2 Patienten)
Ganzkörper: Abnahme der BMD um mind. 6 % ^b	n. z.	n. z.	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 Patient)
LWS: mittlerer Anstieg der BMD (%)	n. z.	n. z.	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Ganzkörper: mittlerer Anstieg der BMD (%)	n. z.	n. z.	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

n. z.: nicht zutreffend; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); LWS: Lendenwirbelsäule

^a BMD Z-Scores nicht nach Körpergröße und Gewicht adjustiert

^b primärer Endpunkt der Sicherheit bis Woche 72

einer Stunde erreicht, bei Einnahme mit Nahrungsmitteln innerhalb von zwei Stunden. Die orale Bioverfügbarkeit von Tenofovir aus Tenofoviridisoproxil bei nüchternen Patienten betrug ca. 25 %. Bei Einnahme von Tenofoviridisoproxil mit einer fettreichen Mahlzeit erhöhte sich die orale Bioverfügbarkeit: die AUC von Tenofovir stieg dabei um circa 40 %, der $C_{\max}$ -Wert um etwa 14 %. Nach Gabe der ersten Dosis Tenofoviridisoproxil lag der Medianwert für $C_{\max}$ im Serum zwischen 213 und 375 ng/ml. Die Einnahme von Tenofoviridisoproxil mit einer leichten Mahlzeit wirkte sich hingegen nicht signifikant auf die Pharmakokinetik von Tenofovir aus.

Verteilung

Nach intravenöser Gabe wurde das Verteilungsvolumen von Tenofovir im Steady-State auf etwa 800 ml/kg geschätzt. Nach oraler Gabe von Tenofoviridisoproxil verteilt sich Tenofovir in die meisten Gewebe; die höchsten Konzentrationen finden sich in den Nieren, der Leber und im Darminhalt (präklinische Studien). *In-vitro* betrug die Proteinbindung von Tenofovir bei einer Tenofovir-Konzentration zwischen 0,01 und 25 µg/ml weniger als 0,7 % bei Plasmaproteinen bzw. 7,2 % bei Serumproteinen.

Biotransformation

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass weder Tenofoviridisoproxil noch Tenofovir Substrate für CYP450-Enzyme sind. Auch bei Konzentrationen, die wesentlich höher (ca. 300-Fach) als die *In-vivo*-Konzentrationen waren, hemmte Tenofovir *in-vitro* nicht den Arzneimittel-Metabolismus, der von einem der wichtigen humanen CYP450-Isoformen vermittelt wird, die an der Arzneimittel-Biotransformation beteiligt sind (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 oder CYP1A1/2). Tenofoviridisoproxil hatte

in einer Konzentration von 100 µmol/l keine Wirkung auf eine der CYP450-Isoformen, mit Ausnahme von CYP1A1/2, bei der eine geringfügige (6 %) aber statistisch signifikante Reduzierung des CYP1A1/2-Substrat-Metabolismus zu beobachten war. Ausgehend von diesen Daten ist es unwahrscheinlich, dass klinisch bedeutsame Interaktionen zwischen Tenofoviridisoproxil und Arzneimitteln, die durch CYP450 metabolisiert werden, auftreten.

Elimination

Tenofovir wird primär über die Nieren eliminiert, sowohl durch Filtration als auch durch das aktive tubuläre Transportsystem, wobei nach intravenöser Anwendung etwa 70 bis 80 % der Dosis als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden werden. Die Gesamt-Clearance wurde auf etwa 230 ml/h/kg (ca. 300 ml/min) geschätzt. Die renale Clearance beträgt ungefähr 160 ml/h/kg (ca. 210 ml/min), was die glomeruläre Filtrationsrate übersteigt. Dies deutet darauf hin, dass die aktive tubuläre Sekretion bei der Ausscheidung von Tenofovir eine wichtige Rolle spielt. Nach oraler Gabe liegt die terminale Halbwertszeit von Tenofovir bei etwa 12–18 Stunden.

In Studien wurde der Mechanismus der aktiven Sekretion von Tenofovir untersucht. Die Aufnahme in die proximalen Tubuluszellen erfolgt über den human Organic Anion Transporter (hOAT) 1 und 3, und die Abgabe in den Urin über das Multi Drug Resistant Protein 4 (MRP 4).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Tenofovir war unabhängig von der Tenofoviridisoproxil-Dosis in einem Bereich von 75 bis 600 mg und blieb auch bei wiederholter Anwendung für alle Dosisstärken unbeeinflusst.

Alter

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien bei älteren Patienten (im Alter von über 65 Jahren) durchgeführt.

Geschlecht

Begrenzte Daten zur Pharmakokinetik von Tenofovir bei Frauen weisen nicht auf wesentliche geschlechtsspezifische Unterschiede hin.

Ethnische Zugehörigkeit

Die Pharmakokinetik wurde in verschiedenen ethnischen Gruppen nicht speziell untersucht.

Kinder und Jugendliche

HIV-1: Die Pharmakokinetik von Tenofovir im Steady-State wurde bei 8 HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg untersucht. Die mittlere ($\pm$ SD) $C_{\max}$ betrug $0,38 \pm 0,13$ µg/ml, die mittlere ($\pm$ SD) AUC_{0-24} $3,39 \pm 1,22$ µg h/ml. Die Tenofovir-Exposition, die bei jugendlichen Patienten nach täglicher Einnahme von 245 mg Tenofoviridisoproxil erreicht wurde, ähnelte der, die bei Erwachsenen nach täglicher Einnahme von 245 mg Tenofoviridisoproxil erreicht wurde.

Chronische Hepatitis B: Die Tenofovir-Exposition im Steady-State, die bei HBV-infizierten jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) nach täglicher Einnahme von 245 mg Tenofoviridisoproxil erreicht wurde, ähnelte der, die bei Erwachsenen nach täglicher Einnahme von 245 mg Tenofoviridisoproxil erreicht wurde.

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit 245 mg Tenofoviridisoproxil Tabletten bei Kindern unter 12 Jahren oder bei Kindern mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

Nierenfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Parameter von Tenofovir wurden nach Gabe einer Einzeldosis Tenofoviridisoproxil 245 mg an 40 nicht HIV- und nicht HBV-infizierten erwachsenen Patienten ermittelt, die unterschiedlich stark ausgeprägte Nierenfunktionsstörungen aufwiesen, was auf Basis der Kreatinin-Clearance (CrCl) bei Studienbeginn definiert wurde (normale Nierenfunktion bei CrCl > 80 ml/min; leichte Nierenfunktionsstörung bei CrCl = 50–79 ml/min; mittelgradige Nierenfunktionsstörung bei CrCl = 30–49 ml/min und schwerwiegende Nierenfunktionsstörung bei CrCl = 10–29 ml/min). Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion erhöhte sich die mittlere Tenofovir-Exposition (% Variationskoeffizient) von 2.185 (12%) ng·h/ml bei Patienten mit CrCl > 80 ml/min auf 3.064 (30%) ng·h/ml (leichte Nierenfunktionsstörung), 6.009 (42%) ng·h/ml (mittelgradige Nierenfunktionsstörung) bzw. 15.985 (45%) ng·h/ml (schwerwiegende Nierenfunktionsstörung). Es wird erwartet, dass bei Einhaltung der Dosisempfehlungen für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen diese Patienten bei verlängertem Dosisintervall höhere Plasma-Maximalkonzentrationen und geringere C_{min}-Werte aufweisen als Patienten mit normaler Nierenfunktion. Welche klinischen Folgen dies hat, ist nicht bekannt.

Bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) (CrCl < 10 ml/min) erhöhten sich die Tenofovir-Konzentrationen zwischen den einzelnen Hämodialyse-Sitzungen im Verlauf von 48 Stunden beträchtlich, wobei ein mittlerer C_{max}-Wert von 1.032 ng/ml und eine mittlere AUC_{0–48 h} von 42.857 ng h/ml erreicht wurden.

Es wird empfohlen, das Dosisintervall von 245 mg Tenofoviridisoproxil bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min oder dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2) anzupassen.

Bei nicht hämodialysepflichtigen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 10 ml/min und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die Peritonealdialyse oder andere Dialyseformen anwenden, wurde die Pharmakokinetik von Tenofovir nicht untersucht.

Die Pharmakokinetik von Tenofovir wurde bei pädiatrischen Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Es liegen keine Daten für eine Dosisempfehlung vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Es wurde eine Einzeldosis von 245 mg Tenofoviridisoproxil an nicht HIV- und nicht HBV-infizierten erwachsenen Patienten angewendet, die unterschiedlich stark ausgeprägte Leberfunktionsstörungen aufwiesen (Definition gemäß Child-Pugh-Turcotte-Klassifikation). Die Pharmakokinetik von Tenofovir war bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht gravierend verändert, daher ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich. Für Tenofovir betrug der durchschnittliche C_{max}-Wert (% Variationskoeffizient) bei gesunden Probanden 223 (34,8%) ng/ml, die AUC_{0–∞} 2.050

(50,8%) ng·h/ml. Bei Patienten mit mittelgradigen Leberfunktionsstörungen lag die C_{max} bei 289 (46,0%) ng/ml und die AUC bei 2.310 (43,5%) ng h/ml, bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung lagen die Werte für C_{max} bei 305 (24,8%) ng/ml und für die AUC bei 2.740 (44,0%) ng h/ml.

Intrazelluläre Pharmakokinetik

In nicht proliferativen menschlichen peripheren Monozyten im Blut (PBMK) beträgt die Halbwertszeit von Tenofoviridiphosphat etwa 50 Stunden, wogegen die Halbwertszeit in Phytohämagglutinin-stimulierten PBMKs etwa bei 10 Stunden liegt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Daten aus Studien an Ratten, Hunden und Affen zur Toxizität bei wiederholter Gabe nach Exposition über oder im humantherapeutischen Bereich, die als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, schließen Nieren- und Knochentoxizität sowie eine Abnahme der Serumphosphat-Konzentration ein. Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie (Affen) und verringerter Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) (Ratten und Hunde) diagnostiziert. Zu einer Knochentoxizität bei jungen erwachsenen Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der ≥ 5-fachen Exposition von pädiatrischen oder erwachsenen Patienten entsprachen. Zu einer Knochentoxizität bei jugendlichen infizierten Affen kam es bei sehr hohen Expositionen nach subkutaner Dosis (≥ der 40-fachen Exposition von Patienten). Die Ergebnisse aus den Studien an Ratten und Affen deuten auf eine wirkstoffbedingte Verringerung der intestinalen Phosphatresorption mit möglicher sekundärer Verringerung der BMD hin.

Genotoxizitätsstudien zeigten positive Ergebnisse im *In-vitro*-Maus-Lymphom-Assay, keine eindeutigen Ergebnisse bei einem der Stämme, die im Ames-Test verwendet wurden, und schwach positive Ergebnisse bei einem UDS-Test an primären Ratten-Hepatozyten. Jedoch war das Ergebnis in einem *In-vivo*-Mikronukleus-Test am Knochenmark von Mäusen negativ.

Karzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen bei oraler Gabe zeigten nur eine geringe Inzidenz von Duodenal-Tumoren bei extrem hohen Dosen an Mäusen. Es ist unwahrscheinlich, dass dies für den Menschen relevant ist.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf Fortpflanzungs-, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. In perinatalen Toxizitätsstudien mit Tenofoviridisoproxil allerdings waren in maternaltoxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

Der Wirkstoff Tenofoviridisoproxil und dessen Haupt-Abbauprodukte verbleiben unverändert in der Umwelt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Hyprolose, geringer Substitutionsgrad
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nur für Flaschen:

Nach dem ersten Öffnen: innerhalb von 90 Tagen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus HDPE (Polyethylen hoher Dichte) mit kindersicherem Polypropylen (PP)-Verschluss mit Aluminiuminduktionssiegeleinlage und Trockenmittel (Silicagel), erhältlich in den folgenden Packungsgrößen: 30 Filmtabletten und Mehrstückpackungen mit 90 (3 Packungen mit 30) Filmtabletten.

OPA/Aluminium/PE/Trockenmittel/PE-Aluminiumblisterverpackungen mit 10 oder 30 Filmtabletten.

Perforierte OPA/Aluminium/PE/Trockenmittel/PE-Aluminium-Einzeldosisblisterverpackungen mit 30 × 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MYLAN S.A.S.
117, Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1129/001
EU/1/16/1129/002
EU/1/16/1129/003
EU/1/16/1129/004
EU/1/16/1129/005

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
8. Dezember 2016

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2020

Ausführliche Informationen zu diesem
Arzneimittel sind auf den Internetseiten
der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Mylan Healthcare GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg
v. d. Höhe
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe

**13. ART UND INHALT DES BEHÄLTNISSES
IN DEUTSCHLAND**

Flasche aus HDPE (Polyethylen hoher Dichte)
mit kindersicherem Polypropylen (PP)-Ver-
schluss mit Aluminiuminduktionssiegeleinlage
und Trockenmittel (Silicagel) mit 30 Filmta-
bletten und Mehrstückpackungen mit 90
(3 Packungen mit 30) Filmtabletten.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt