SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tenofovir disoproxil Accordpharma 245 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat tenofovirdisoproxilfumaraat overeenkomend met 245 mg tenofovirdisoproxil.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat 159,196 mg lactosemonohydraat. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, amandelvormige, filmomhulde tabletten van ongeveer 16,9 mm lang en 10,4 mm breed, met de opdruk 'H' aan de ene kant en '123' aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

HIV-1-infectie
Tenofovir disoproxil Accordpharma 245 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen.

Bij volwassenen is het bewijs dat Tenofovir disoproxil Accordpharma bij HIV-1-infectie baat geeft, gebaseerd op resultaten van één onderzoek onder nog niet eerder behandelde patiënten, waaronder patiënten met een hoge virusbelasting (> 100.000 kopieën/ml) en onderzoeken onder patiënten die al eerder werden behandeld met antiretrovirale middelen en die in een vroeg stadium niet meer op behandeling reageerden (< 10.000 kopieën/ml, waarbij het merendeel van de patiënten < 5.000 kopieën/ml heeft) en waarin Tenofovir disoproxil Accordpharma werd toegevoegd aan een stabiele basisbehandeling (voornamelijk tri-therapie).

Tenofovir disoproxil Accordpharma 245 mg filmomhulde tabletten zijn ook geïndiceerd voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde adolescenten, met NRTI-resistentie of toxiciteiten die het gebruik van eerstelijnsgeneesmiddelen uitsluiten, in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar.

De keuze voor het gebruik van Tenofovir disoproxil Accordpharma voor de behandeling van patiënten met HIV-1-infectie die reeds eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld, dient te zijn gebaseerd op individuele tests op virale resistentie en/of de behandelingsanamnese van de patiënt.

Hepatitis B-infectie
Tenofovir disoproxil Accordpharma 245 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij volwassenen met:

- gecompenseerde leverziekte, met aangetoonde actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serum-alanineaminotransferase (ALAT)-spiegels en histologisch aangetoonde actieve ontsteking en/of fibrose (zie rubriek 5.1).
- aangetoond lamivudineresistent hepatitis B-virus (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

- gedecompenseerde leverziekte (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Tenofovir disoproxil Accordpharma 245 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met:

- gecompenseerde leverziekte en aangetoonde immuun-actieve ziekte, d.w.z. actieve virale replicatie en aanhoudend verhoogde serum-ALAT-spiegels, of histologisch aangetoonde matige tot ernstige ontsteking en/of fibrose. Met betrekking tot de beslissing om de behandeling te starten bij pediatrische patiënten, zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties en/of behandeling van chronische hepatitis B.

Dosering
HIV-1 en chronische hepatitis B
Volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met een gewicht van ≥ 35 kg:

De aanbevolen dosis Tenofovir disoproxil Accordpharma voor de behandeling van HIV of chronische hepatitis B is 245 mg (één tablet) eenmaal daags oraal in te nemen met voedsel.

Tenofovir disoproxil is ook verkrijgbaar als 33 mg/g granules voor de behandeling van HIV-1-infecties en chronische hepatitis B bij volwassenen of adolescenten voor wie een vaste toedieningsvorm niet geschikt is.

De beslissing om pediatrische patiënten (adolescenten) te behandelen, dient te worden gebaseerd op een zorgvuldige afweging van de behoeften van de individuele patiënt en met verwijzing naar de huidige pediatrische behandelrichtlijnen, waaronder de waarde van de histologische informatie bij aanvang. De voordelen van virologische suppressie op lange termijn met voortgezette behandeling moeten worden afgewogen tegen het risico van langdurige behandeling, inclusief het ontstaan van een resistent hepatitis B-virus en de onzekerheden wat betreft de effecten op lange termijn van bot- en niertoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Serum-ALAT dient gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de behandeling van pediatrische patiënten met gecompenseerde leverziekte aanhoudend verhoogd te zijn als gevolg van HBeAg-positieve chronische hepatitis B, en gedurende ten minste 12 maanden bij patiënten met HBeAg-negatieve ziekte.

Duur van de behandeling bij volwassen en adolescente patiënten met chronische hepatitis B

De optimale duur van de behandeling is niet bekend. Stoppen met de behandeling kan als volgt worden overwogen:

- Bij HBeAg-positieve patiënten zonder cirrose dient de behandeling ten minste gedurende 12 maanden nadat HBe-seroconversie (HBeAg-verlies en HBV DNA-verlies met detectie van anti-HBe in twee opeenvolgende serummonsters met een tussenperiode van ten minste 3-6 maanden) is bevestigd, of tot HBs-seroconversie, of tot verlies van de werkzaamheid (zie rubriek 4.4) te worden toegediend. Serum-ALAT- en HBV DNA-spiegels moeten na het stoppen van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om een eventuele late virologische terugval te kunnen waarnemen.

- Bij HBeAg-negatieve patiënten zonder cirrose dient de behandeling ten minste tot HBs-seroconversie of tot er tekenen zijn van verlies van de werkzaamheid te worden toegediend. Stoppen met de behandeling kan ook worden overwogen nadat stabiele virologische suppressie is bereikt (d.w.z. gedurende ten minste 3 jaar), mits serum-ALAT- en HBV DNA-spiegels na het stoppen van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om een eventuele late virologische terugval te kunnen waarnemen.

- Bij langdurige behandeling gedurende meer dan 2 jaar wordt regelmatige herbeoordeling aanbevolen om te bevestigen dat het voortzetten van de gekozen behandeling passend blijft voor de patiënt.

Bij volwassen patiënten met gedecompenseerde leverziekte of cirrose wordt staken van de behandeling niet aangeraden.

Pediatrische patiënten
Tenofovir disoproxil is ook verkrijgbaar als granules voor de behandeling van HIV-1-infecties en chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar en als tabletten met lagere sterktes voor de behandeling van HIV-1-infectie en chronische hepatitis B bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar (zie rubriek 5.1). Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor Tenofovir disoproxil 33 mg/g granules en Tenofovir disoproxil 123 mg, 163 mg en 204 mg filmomhulde tabletten.

De veiligheid en werkzaamheid van tenofovirdisoproxil bij met HIV-1 geïnfecteerde kinderen of kinderen met chronische hepatitis B jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Overgeslagen dosis
Wanneer een patiënt een dosis Tenofovir disoproxil Accordpharma heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Tenofovir disoproxil Accordpharma zo snel mogelijk met voedsel innemen en doorgaan met zijn/haar normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Tenofovir disoproxil Accordpharma heeft overgeslagen en dit later dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt en het bijna tijd is voor zijn/haar volgende dosis, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer de patiënt binnen 1 uur na het innemen van Tenofovir disoproxil Accordpharma overgeeft, moet hij/zij een nieuwe tablet innemen. Wanneer de patiënt na meer dan 1 uur na het innemen van Tenofovir disoproxil Accordpharma overgeeft, hoeft hij/zij geen nieuwe dosis in te nemen.

<u>*Speciale patiëntgroepen*</u>
Ouderen
Er zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan een dosisaanbeveling voor patiënten ouder dan 65 jaar gedaan kan worden (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis
Tenofovir wordt via de nieren uitgescheiden en de blootstelling aan tenofovir neemt toe bij patiënten met renale disfunctie.

<u>Volwassenen</u>
Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van tenofovirdisoproxil bij volwassen patiënten met een matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min) en de veiligheidsgegevens op lange termijn zijn niet onderzocht bij lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring 50-80 ml/min). Daarom dient tenofovirdisoproxil alleen bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis te worden gebruikt als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen van behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's. Lagere doses worden aanbevolen voor volwassen patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min, inclusief hemodialysepatiënten. Tenofovir disoproxil Accordpharma is alleen beschikbaar als 245 mg filmomhulde tabletten. Andere geschikte formuleringen kunnen worden nagegaan op hun beschikbaarheid.

Lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring 50-80 ml/min)
Beperkte gegevens, afkomstig van klinisch onderzoek, ondersteunen een eenmaal daagse dosering van 245 mg tenofovirdisoproxil bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis.

Matig-ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-49 ml/min)
Als toediening van een lagere dosis niet mogelijk is, kunnen verlengde doseringsintervallen door toepassing van de 245 mg filmomhulde tabletten worden gebruikt. Toediening van 245 mg tenofovirdisoproxil om de 48 uur kan worden gebruikt, gebaseerd op modellen van farmacokinetische gegevens bij toediening van een enkelvoudige dosis aan HIV-negatieve en niet met HBV geïnfecteerde personen met een verschillende mate van nierfunctiestoornis, waaronder terminale nieraandoening met noodzaak van hemodialyse, maar is niet bevestigd tijdens klinisch onderzoek. De klinische respons op de behandeling en de nierfunctie dienen daarom nauwlettend geobserveerd te worden bij deze patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) en hemodialysepatiënten
Adequate dosisaanpassingen kunnen niet worden toegepast vanwege gebrek aan alternatieve tabletsterktes, daarom is het gebruik bij deze groep niet aanbevolen. Wanneer er geen alternatieve behandeling beschikbaar is, kunnen verlengde doseringsintervallen als volgt worden gebruikt met de 245 mg filmomhulde tabletten:

Ernstige nierfunctiestoornis: 245 mg tenofovirdisoproxil kan om de 72-96 uur worden toegediend (dosering tweemaal per week).

Hemodialysepatiënten: 245 mg tenofovirdisoproxil kan na voltooiing van een hemodialysesessie om de 7 dagen worden toegediend*.

Deze aanpassingen van de doseringsintervallen zijn niet bevestigd tijdens klinisch onderzoek. Simulaties wijzen erop dat het verlengde doseringsinterval door toepassing van Tenofovir disoproxil Accordpharma 245 mg filmomhulde tabletten niet optimaal is en kan leiden tot verhoogde toxiciteit en mogelijk tot een inadequate respons. De klinische respons op de behandeling en de nierfunctie dienen daarom nauwlettend geobserveerd te worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

* Over het algemeen eenwekelijkse dosering, waarbij uitgegaan wordt van drie hemodialysesessies per week, elk met een duur van ca. 4 uur, of na 12 uur cumulatieve hemodialyse.

Er kunnen geen dosisaanbevelingen worden gedaan voor non-hemodialysepatiënten met een creatinineklaring < 10 ml/min.

Pediatrische patiënten
Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Als de behandeling met Tenofovir disoproxil Accordpharma wordt gestopt bij patiënten met chronische hepatitis B met of zonder gelijktijdige infectie met HIV, dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van exacerbatie van hepatitis (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening
Tenofovir disoproxil Accordpharma tabletten dienen eenmaal daags, oraal, met voedsel te worden ingenomen.

In uitzonderlijke omstandigheden kunnen Tenofovir disoproxil Accordpharma 245 mg filmomhulde tabletten bij patiënten die veel moeite hebben met het slikken van de tabletten, worden vermalen en dan worden opgelost in ten minste 100 ml water, sinaasappelsap of druivensap en onmiddellijk worden opgedronken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen
Aan alle patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, moet voor het begin van de behandeling met tenofovirdisoproxil worden aangeboden om te testen op HIV-antistoffen (zie hieronder *Gelijktijdige infectie met HIV-1 en hepatitis B*).

Hepatitis B
Patiënten moeten erop gewezen worden dat niet is bewezen dat tenofovirdisoproxil het risico van overdracht van HBV op anderen via seksueel contact of contaminatie met bloed kan voorkomen. Men dient adequate voorzorgsmaatregelen te blijven treffen.

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen
- Tenofovir disoproxil Accordpharma dient niet gelijktijdig te worden toegediend met andere geneesmiddelen die tenofovirdisoproxil of tenofoviralafenamide bevatten.
- Tenofovir disoproxil Accordpharma dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend.
- Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Tripeltherapie met nucleosiden/nucleotiden
Er is bij HIV-patiënten melding gemaakt van een hoog percentage virologisch falen en de ontwikkeling van resistentie, beide in een vroeg stadium, wanneer tenofovirdisoproxil gecombineerd werd met lamivudine en abacavir of met lamivudine en didanosine in een eenmaal daagse dosering.

Effecten op de nieren en op het bot bij volwassen patiënten
Effecten op de nieren
Tenofovir wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi) zijn gemeld bij gebruik van tenofovirdisoproxil in de klinische praktijk (zie rubriek 4.8).

Controle van de nieren
Het wordt aanbevolen om bij alle patiënten de creatinineklaring te berekenen voordat wordt begonnen met de behandeling met tenofovirdisoproxil. De nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) wordt ook gecontroleerd na twee tot vier weken behandeling, na drie maanden behandeling en daarna elke drie tot zes maanden bij patiënten zonder renale risicofactoren. Bij patiënten met risico op een nierfunctiestoornis moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.

Behandeling van de nieren
Indien bij volwassen patiënten die tenofovirdisoproxil krijgen het serumfosfaatgehalte < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) is of de creatinineklaring naar < 50 ml/min afgenomen is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie). Bij volwassen patiënten met een afname van de creatinineklaring naar < 50 ml/min of een afname van het serumfosfaatgehalte naar < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) dient tevens het onderbreken van de behandeling met tenofovirdisoproxil overwogen te worden. Het onderbreken van de behandeling met tenofovirdisoproxil dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld.

Gelijktijdige toediening en risico op niertoxiciteit
Gebruik van tenofovirdisoproxil moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel (bijv. aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2). Indien gelijktijdig gebruik van tenofovirdisoproxil en nefrotoxische middelen onvermijdelijk is, dient de nierfunctie wekelijks te worden gecontroleerd.

Gevallen van acuut nierfalen zijn gemeld na het starten van hooggedoseerde of gecombineerde niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij patiënten die werden behandeld met tenofovirdisoproxil en die risicofactoren vertoonden voor renale disfunctie. Indien tenofovirdisoproxil gelijktijdig met een NSAID wordt toegediend, dient de nierfunctie adequaat gecontroleerd te worden.

Een hoger risico op een nierfunctiestoornis is gemeld bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen in combinatie met een met ritonavir of cobicistat versterkte proteaseremmer. Bij deze patiënten is zorgvuldige bewaking van de nierfunctie noodzakelijk (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met renale risicofactoren moet de gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil met een versterkte proteaseremmer zorgvuldig worden beoordeeld.

Tenofovirdisoproxil is niet klinisch onderzocht bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die worden uitgescheiden via dezelfde renale route, waaronder de transporteiwitten *human organic anion transporter* (hOAT) 1 en 3 of MRP 4 (bijv. cidofovir, een bekend nefrotoxisch geneesmiddel). Deze renale transporteiwitten kunnen voor de tubulaire secretie en ten dele voor de renale eliminatie van tenofovir en cidofovir verantwoordelijk zijn. Dientengevolge zou de farmacokinetiek van deze geneesmiddelen, die via dezelfde renale route worden uitgescheiden, waaronder de transporteiwitten hOAT 1 en 3 of MRP 4, veranderd kunnen zijn, als ze gelijktijdig toegediend worden. Tenzij hiervoor een duidelijke noodzaak bestaat, wordt gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen die via dezelfde renale route worden uitgescheiden niet aanbevolen, indien dit echter onvermijdbaar is, dient de renale functie wekelijks gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.5).

Nierfunctiestoornis
De veiligheid voor de nieren is met tenofovirdisoproxil alleen in zeer beperkte mate onderzocht bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 80 ml/min).

Volwassen patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min, waaronder hemodialysepatiënten
Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van tenofovirdisoproxil bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Daarom dient tenofovirdisoproxil alleen te worden gebruikt als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen van behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) en bij patiënten die hemodialyse nodig hebben, wordt gebruik van tenofovirdisoproxil niet aanbevolen. Als er geen alternatieve behandeling beschikbaar is, moet het doseringsinterval worden aangepast en dient de nierfunctie nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Effecten op het bot
Botafwijkingen, zoals osteomalacie dat zich kan manifesteren als aanhoudende of erger wordende botpijn en dat in zeldzame gevallen kan bijdragen aan het ontstaan van fracturen, zijn mogelijk gerelateerd aan door tenofovirdisoproxil geïnduceerde proximale renale tubulopathie (zie rubriek 4.8).

Afnames van de botmineraaldichtheid (BMD) zijn waargenomen met tenofovirdisoproxil in gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken met een duur tot 144 weken bij met HIV of HBV geïnfecteerde patiënten (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Deze afnames van de BMD verbeterden over het algemeen na stopzetting van de behandeling.
In andere onderzoeken (prospectieve en cross-sectionele) werden de meest uitgesproken afnames in BMD waargenomen bij patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil als onderdeel van een behandeling op basis van een versterkte proteaseremmer. Met het oog op de botafwijkingen die in verband worden gebracht met tenofovirdisoproxil en de beperktheid van langetermijngegevens over de invloed van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid en het risico op fracturen, dienen in zijn algemeenheid alternatieve behandelingsschema's overwogen te worden voor patiënten met osteoporose of met een voorgeschiedenis van botfracturen

Als botafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient geschikt medisch advies ingewonnen te worden.

<u>Effecten op de nieren en op het bot bij pediatrische patiënten</u>

Er bestaat onzekerheid over de effecten op lange termijn van bot- en niertoxiciteit. Bovendien kan de reversibiliteit van niertoxiciteit niet volledig worden vastgesteld. Daarom wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen om per geval de voordelen en risico's van de behandeling adequaat tegen elkaar af te wegen, om de aangewezen controle tijdens de behandeling te bepalen (met inbegrip van stopzetting van de behandeling) en om de noodzaak van suppletie te overwegen.

Effecten op de nieren
Bijwerkingen aan de nieren die overeenkwamen met proximale niertubulopathie zijn gemeld bij met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar in klinisch onderzoek GS-US-104-0352 (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Controle van de nieren
Zoals bij volwassenen (zie hierboven) moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) voorafgaand aan de behandeling worden beoordeeld en tijdens de behandeling worden gecontroleerd.

Behandeling van de nieren
Indien bij pediatrische patiënten die tenofovirdisoproxil krijgen, bevestigd is dat het serumfosfaatgehalte < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie). Als nierafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient bij een nefroloog medisch advies ingewonnen te worden om een onderbreking van de behandeling met tenofovirdisoproxil te overwegen. Het onderbreken van de behandeling met tenofovirdisoproxil dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld.

Gelijktijdige toediening en risico op niertoxiciteit
Dezelfde aanbevelingen gelden als voor volwassenen (zie hierboven).

Nierfunctiestoornis
Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Een behandeling met tenofovirdisoproxil mag niet worden begonnen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis en dient te worden gestopt bij pediatrische patiënten die een nierfunctiestoornis ontwikkelen tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil.

Effecten op het bot
Tenofovir disoproxil Accordpharma kan een afname van de BMD veroorzaken. De effecten van tenofovirdisoproxil- geassocieerde veranderingen van de BMD op de gezondheid van botten op lange termijn en het risico op fracturen in de toekomst zijn onzeker (zie rubriek 5.1).

Als botafwijkingen vastgesteld of vermoed worden bij pediatrische patiënten, dient bij een endocrinoloog en/of nefroloog medisch advies ingewonnen te worden.

<u>Leverziekte</u>
Bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan, zijn slechts zeer beperkt gegevens beschikbaar over veiligheid en werkzaamheid.

Bij met HBV geïnfecteerde patiënten met gedecompenseerde leverziekte en een Child-Pugh-Turcotte (CPT)-score > 9 zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar over veiligheid en werkzaamheid van tenofovirdisoproxil. Deze patiënten hebben mogelijk een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen aan lever en nieren. Daarom dienen de lever-, gal- en nierparameters bij deze patiëntgroep nauwlettend te worden geobserveerd.

Exacerbaties van hepatitis
Opvlammingen tijdens de behandeling: Spontane exacerbaties komen relatief vaak voor bij chronische hepatitis B en worden gekenmerkt door kortstondige verhogingen van serum-ALAT. Na het starten van een antivirale behandeling kan serum-ALAT bij sommige patiënten toenemen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met gecompenseerde leverziekte gaan deze verhogingen van serum-ALAT over het

algemeen niet gepaard met een verhoging van serumbilirubineconcentraties of leverdecompensatie. Patiënten met cirrose kunnen na exacerbatie van hepatitis een verhoogd risico hebben op leverdecompensatie en dienen daarom tijdens de behandeling nauwlettend gecontroleerd te worden.

Opvlammingen na het stoppen van de behandeling: Acute exacerbatie van hepatitis is ook gemeld bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling tegen hepatitis B. Exacerbaties na behandeling worden doorgaans geassocieerd met stijgende HBV DNA-spiegels en de meeste lijken zelfbeperkend te zijn. Er zijn echter ernstige exacerbaties gemeld, waaronder met fatale afloop. De leverfunctie dient met regelmatige tussenpozen te worden gecontroleerd middels klinisch vervolgonderzoek en laboratoriumonderzoek, gedurende ten minste 6 maanden na het stoppen met de behandeling van hepatitis B. Indien geschikt, kan hervatting van de behandeling van hepatitis B gerechtvaardigd zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling niet aanbevolen, omdat exacerbatie van hepatitis na het einde van de behandeling kan leiden tot leverdecompensatie.

Opvlammingen van de lever zijn bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte bijzonder ernstig en soms fataal.

Gelijktijdige infectie met hepatitis C of D: Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van tenofovir bij patiënten met gelijktijdige infectie met hepatitis C- of D-virus.

Gelijktijdige infectie met HIV-1 en hepatitis B: Vanwege het risico op het ontwikkelen van HIV-resistentie dient tenofovirdisoproxil alleen te worden gebruikt als onderdeel van een geschikte antiretrovirale combinatietherapie bij patiënten met gelijktijdige HIV- en HBV-infectie. Bij patiënten met reeds aanwezige leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, doen leverfunctieafwijkingen zich tijdens de antiretrovirale combinatietherapie (CART, *combination antiretroviral therapy*) in een hogere frequentie voor en deze patiënten moeten dan ook volgens de standaardmethoden worden gecontroleerd. Als zich bij dergelijke patiënten aanwijzingen voordoen van een verslechtering van de leverziekte, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen. Er moet echter worden opgemerkt dat tijdens de behandeling met tenofovir toename van ALAT onderdeel kan zijn van de klaring van HBV, zie hierboven *Exacerbaties van hepatitis*.

<u>Gebruik met bepaalde antivirale middelen tegen hepatitis-C-virus</u>
Er is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van tenofovirdisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de plasmaconcentraties van tenofovir verhoogt, met name bij gelijktijdige HIV-behandeling met tenofovirdisoproxil en een farmacokinetische 'booster' (ritonavir of cobicistat). De veiligheid van tenofovirdisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatsvir/voxilaprevir en een farmacokinetische 'booster' is niet vastgesteld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke risico's en voordelen in samenhang met gelijktijdige toediening van ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir met tenofovirdisoproxil in combinatie met een gebooste HIV-proteaseremmer (bijv. atazanavir of darunavir), met name bij patiënten met een verhoogd risico van een nierfunctiestoornis. Bij patiënten die ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gelijktijdig met tenofovirdisoproxil en een gebooste HIV-proteaseremmer gebruiken, moet worden gecontroleerd op bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil.

<u>Gewicht en metabole parameters</u>
Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

<u>Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*</u>
Nucleo(s)(t)ide--analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij HIV-

negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van HIV.

Immuunreactiveringssyndroom
Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat combinatie antiretrovirale therapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Osteonecrose
Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Ouderen
Tenofovirdisoproxil is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met tenofovirdisoproxil.

Hulpstoffen
Tenofovir disoproxil Accordpharma 245 mg filmomhulde tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Op basis van de resultaten van *in vitro* experimenten en de bekende eliminatieweg van tenofovir is het potentieel voor CYP450-gemedieerde interacties van tenofovir met andere geneesmiddelen laag.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen
Tenofovir disoproxil Accordpharma dient niet gelijktijdig te worden toegediend met andere

geneesmiddelen die tenofovirdisoproxil of tenofoviralafenamide bevatten.

Tenofovir disoproxil Accordpharma dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend.

Didanosine
Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en **tabel 1**).

Via de nieren uitgescheiden geneesmiddelen
Aangezien tenofovir voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, kan gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of concurreren voor actieve tubulaire secretie via transporteiwitten hOAT 1, hOAT 3 of MRP 4 (bijv. cidofovir) leiden tot een verhoging van de tenofovirconcentraties in serum en/of van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Gebruik van tenofovirdisoproxil moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Enkele voorbeelden zijn aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2, maar dit is geen volledige opsomming (zie rubriek 4.4).

Aangezien tacrolimus de nierfunctie kan aantasten, wordt nauwlettende observatie aanbevolen wanneer dit middel gelijktijdig met tenofovirdisoproxil wordt toegediend.

Andere interacties
Interacties tussen tenofovirdisoproxil enerzijds en andere geneesmiddelen anderzijds worden hieronder weergegeven in tabel 1 (een stijging wordt aangegeven als "↑", een daling als "↓", geen verandering als "↔", tweemaal daags als "b.i.d." en eenmaal daags als "q.d.").

Tabel 1: Interacties tussen tenofovirdisoproxil en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel ingedeeld volgens therapeutische gebieden (dosis in mg)	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met 245 mg tenofovirdisoproxil**
ANTI-INFECTIVA		
Antiretrovirale middelen		
Proteaseremmers		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C_{max}: ↓ 28% C_{min}: ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↑ 34% C_{min}: ↑ 29%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, versterken. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Geen significant effect op de farmacokinetische parameters van lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, versterken. De nierfunctie dient nauwlettend

	C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51%	gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Geen significant effect op de farmacokinetische parameters van darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, versterken. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
NRTI's		
Didanosine	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine.	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Verhoogde systemische blootstelling aan didanosine kan didanosinegerelateerde bijwerkingen mogelijk doen toenemen. Zelden zijn pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine met een dosis van 400 mg per dag is gepaard gegaan met een significante afname van het aantal CD4-cellen, mogelijk veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. actief) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofovirdisoproxil toegediend, is gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van HIV-1-infectie.
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C_{max}: ↔	Tenofovirdisoproxil dient niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend (zie rubriek 4.4).
Entecavir	AUC:↔ C_{max}:↔	Geen klinisch significante farmacokinetische interacties wanneer tenofovirdisoproxil gelijktijdig werd toegediend met entecavir.
Antivirale middelen tegen hepatitis-C-virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245mg q.d.)**1**	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% Cmax: ↑ 68% Cmin: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007**2**: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en atazanavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet

	Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245mg q.d.)1	Ledipasvir: AUC:↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔ Sofosbuvir: AUC:↓ 27% C_{max}:↓37% GS-331007[2]: AUC:↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔ Darunavir: AUC:↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔ Ritonavir: AUC:↔ C_{max}:↔ C_{min}:↑48% Emtricitabine: AUC:↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔ Tenofovir: AUC:↑ 50% C_{max}:↑64% C_{min}:↑59%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en darunavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC:↓ 34% C_{max}:↓34% C_{min}:↓34% Sofosbuvir:	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen versterken gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen. De nierfunctie

	AUC:↔ C_{max}:↔ GS-331007[2]: AUC:↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔ Efavirenz: AUC:↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔ Emtricitabine: AUC:↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔ Tenofovir: AUC:↑ 98% C_{max}:↑79% C_{min}:↑163%	dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC:↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔ Sofosbuvir: AUC:↔ C_{max}:↔ GS-331007[2]: AUC:↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔ Emtricitabine: AUC:↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔ Rilpivirine: AUC:↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔ Tenofovir: AUC:↑ 40% C_{max}:↔ C_{min}:↑91%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen versterken gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2] AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen versterken gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: 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% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en atazanavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoprox	Sofosbuvir: AUC: ↓28% C_{max}: ↓ 38% GS-331007[2]:	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en darunavir/ritonavir kunnen de

il (200 mg/245 mg q.d.)	AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%	bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41% GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir:	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en lopinavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

	AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen versterken gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77%	Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir en efavirenz leidt naar verwachting tot daling van de plasmaconcentraties van velpatasvir. Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir met efavirenz-bevattende regimes wordt niet aanbevolen.

	C_{min}: ↑ 121%	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen versterken gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 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.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007[2]: 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%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische ‘booster’ (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

	C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (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}:↔ Emtricitabine: AUC:↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔ Tenofovir: AUC:↔ C_{max}:↑25% C_{min}:↔	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

1 Gegevens verkregen op basis van gelijktijdige toediening met ledipasvir/sofosbuvir. Toediening in fasen (tussenperioden van 12 uur) leverde vergelijkbare uitkomsten op.

2 De meest voorkomende circulerende metaboliet van sofosbuvir.

3 Een onderzoek uitgevoerd met extra volxilaprevir 100 mg om de blootstellingsniveaus van voxilaprevir te bereiken die bij met HCV-geïnfecteerde patiënten verwacht worden.

Onderzoek uitgevoerd met andere geneesmiddelen

Er waren geen klinisch significante farmacokinetische interacties wanneer tenofovirdisoproxil gelijktijdig werd toegediend met emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (versterkt met ritonavir), methadon, ribavirine, rifampicine, tacrolimus of het hormonale anticonceptivum norgestimaat/ethinyloestradiol.

Tenofovirdisoproxil moet samen met voedsel worden ingenomen, omdat daardoor de biobeschikbaarheid van tenofovir wordt verhoogd (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat tenofovirdisoproxil niet tot afwijkingen leidt of foetaal/neonataal toxisch is. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van tenofovirdisoproxil tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

In de literatuur werd aangetoond dat blootstelling aan tenofovirdisoproxil in het derde trimester van de zwangerschap, het risico op de overdracht van HBV van moeder op zuigeling doet afnemen als tenofovirdisoproxil wordt toegediend aan moeders, naast hepatitis B-immunoglobuline en hepatitis B-vaccins aan zuigelingen.
In drie gecontroleerde klinische onderzoeken werd aan 327 zwangere vrouwen met een chronische HBV-infectie eenmaal daags tenofovirdisoproxil (245 mg) toegediend vanaf 28 tot 32 weken zwangerschap tot 1-2 maanden postpartum. Vrouwen en hun zuigelingen werden gedurende maximaal 12 maanden na de bevalling opgevolgd. Er werden geen veiligheidssignalen waargenomen naar aanleiding van deze gegevens.

Borstvoeding
In het algemeen kan een moeder met hepatitis B borstvoeding geven, als de pasgeborene adequaat wordt behandeld voor de preventie van hepatitis B bij de geboorte.

Tenofovir wordt in de moedermelk in erg lage concentraties uitgescheiden en blootstelling van baby's via moedermelk wordt als verwaarloosbaar beschouwd. Hoewel de langetermijngegevens beperkt zijn, zijn er geen bijwerkingen gemeld bij baby's die borstvoeding kregen. Met HBV geïnfecteerde moeders die tenofovirdisoproxil gebruiken, mogen borstvoeding geven.

Om het overdragen van HIV op de baby te voorkomen, wordt aanbevolen dat met HIV geïnfecteerde moeders hun baby geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid
Er zijn beperkte klinische gegevens wat betreft het effect van tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter ingelicht te worden over het feit, dat er melding is gemaakt van duizeligheid tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
HIV-1 en hepatitis B: Bij patiënten die tenofovirdisoproxil ontvangen, zijn in zeldzame gevallen nierfunctiestoornis, nierfalen en soms voorkomende gevallen van proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), soms leidend tot botafwijkingen (die zelden bijdragen aan het ontstaan van fracturen), gemeld. Controle van de nierfunctie wordt aanbevolen voor patiënten die tenofovir disoproxil krijgen (zie rubriek 4.4).

HIV-1: Er wordt verwacht dat ongeveer één derde van de patiënten bijwerkingen zal ervaren na behandeling met tenofovirdisoproxil in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Gewoonlijk betreft het hierbij lichte tot matig-ernstige gastro-intestinale bijwerkingen. Ongeveer 1% van de volwassen patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil is met de behandeling gestopt in verband met de gastro-intestinale problemen.

Hepatitis B: Er wordt verwacht dat ongeveer één vierde van de patiënten bijwerkingen zal ervaren na behandeling met tenofovirdisoproxil, waarvan de meeste bijwerkingen licht zijn. In klinisch onderzoek onder patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, was de meest voorkomende bijwerking van tenofovirdisoproxil misselijkheid (5,4%).

Acute exacerbatie van hepatitis is gemeld bij patiënten die worden behandeld evenals bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling tegen hepatitis B (zie rubriek 4.4).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm
De beoordeling van bijwerkingen van tenofovirdisoproxil is gebaseerd op veiligheidsgegevens van

klinisch onderzoek en postmarketingervaring. Alle bijwerkingen worden in tabel 2 weergegeven.

Klinisch onderzoek naar HIV-1: De beoordeling van bijwerkingen uit gegevens van klinisch onderzoek naar HIV-1 is gebaseerd op ervaring in twee onderzoeken onder 653 eerder behandelde patiënten die gedurende 24 weken behandeld werden met tenofovirdisoproxil (n = 443) of placebo (n = 210), in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen en ook in een dubbelblind vergelijkend gecontroleerd onderzoek waarin 600 nog niet eerder behandelde patiënten gedurende 144 weken behandeld werden met 245 mg tenofovirdisoproxil (n = 299) of stavudine (n = 301) in combinatie met lamivudine en efavirenz.

Klinisch onderzoek naar hepatitis B: De beoordeling van bijwerkingen uit gegevens van klinisch onderzoek naar HBV is voornamelijk gebaseerd op ervaringen uit twee dubbelblinde vergelijkende gecontroleerde onderzoeken waarin 641 volwassen patiënten met chronische hepatitis B en gecompenseerde leverziekte gedurende 48 weken werden behandeld met dagelijks 245 mg tenofovirdisoproxil (n = 426) of met dagelijks 10 mg adefovirdipivoxil (n = 215). De bijwerkingen die werden waargenomen bij voortgezette behandeling gedurende 384 weken waren consistent met het veiligheidsprofiel van tenofovirdisoproxil. Na een aanvankelijke vermindering met ongeveer -4,9 ml/min (berekend met de Cockcroft-Gault-formule) of -3,9 ml/min/1,73 m^2 (berekend met de MDRD-formule *[modification of diet in renal disease]*) na de eerste 4 weken behandeling was de gerapporteerde jaarlijkse vermindering van de nierfunctie sinds de uitgangssituatie bij met tenofovirdisoproxil behandelde patiënten -1,41 ml/min per jaar (berekend met de Cockcroft-Gault-formule) en -0,74 ml/min/1,73 m^2 per jaar (berekend met de MDRD-formule).

Patiënten met gedecompenseerde leverziekte: In een dubbelblind actief gecontroleerd onderzoek (GS-US-174-0108) waarbij volwassen patiënten gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 45) of emtricitabine plus tenofovirdisoproxil (n = 45) of entecavir (n = 22) werd het veiligheidsprofiel van tenofovirdisoproxil bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte beoordeeld.

In de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil stopte 7% van de patiënten met de behandeling als gevolg van een bijwerking; bij 9% van de patiënten trad tot en met week 48 een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte ≥ 0,5 mg/dl of een bevestigde afname van het serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl op; er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen tussen de gecombineerde behandelingsgroepen met tenofovir en de behandelingsgroep met entecavir. Na 168 weken kreeg 16% (7/45) van de tenofovirdisoproxilgroep, 4% (2/45) van de groep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 14% (3/22) van de entecavirgroep te maken met falen van verdraagbaarheid. Dertien procent (6/45) van de tenofovirdisoproxilgroep, 13% (6/45) van de groep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 9% (2/22) van de entecavirgroep had een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte ≥ 0,5 mg/dl of een bevestigde afname van het serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl.

In week 168 bedroeg het overlijdenspercentage in deze groep patiënten met gedecompenseerde leverziekte 13% (6/45) in de tenofovirdisoproxilgroep, 11% (5/45) in de groep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 14% (3/22) in de entecavirgroep. Het percentage dat hepatocellulair carcinoom kreeg, bedroeg 18% (8/45) in de tenofovirdisoproxilgroep, 7% (3/45) in de groep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 9% (2/22) in de entecavirgroep.

Bij personen met een hoge CPT-score in de uitgangssituatie was het risico op het ontwikkelen van ernstige bijwerkingen verhoogd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met lamivudineresistente chronische hepatitis B: Er werden geen nieuwe bijwerkingen van tenofovirdisoproxil geïdentificeerd in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (GS-US-174-0121) waarin 280 lamivudineresistente patiënten gedurende 240 weken een behandeling kregen met tenofovirdisoproxil (n = 141) of emtricitabine/tenofovirdisoproxil (n = 139).

De bijwerkingen die vermoedelijk (of ten minste mogelijk) verband houden met de behandeling worden hierna genoemd per lichaamssysteem, orgaanklasse, en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt

gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen die in verband gebracht worden met tenofovirdisoproxil op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik

Frequentie	Tenofovirdisoproxil
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	
Zeer vaak: Soms:	hypofosfatemie[1] hypokaliëmie[1]
Zelden:	lactaatacidose
Zenuwstelselaandoeningen:	
Zeer vaak:	duizeligheid
Vaak:	hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen:	
Zeer vaak:	diarree, braken, misselijkheid
Vaak:	abdominale pijn, opgezette buik, flatulentie
Soms:	pancreatitis
Lever- en galaandoeningen:	
Vaak:	verhoogde transaminasen
Zelden:	hepatische steatose, hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen:	
Zeer vaak:	uitslag
Zelden:	angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	
Vaak	botmineraaldichtheid verlaagd
Soms:	rabdomyolyse[1], spierzwakte[1]
Zelden:	osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen)[1, 2], myopathie[1]
Nier- en urinewegaandoeningen:	
Soms:	verhoogd creatinine, proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi)
Zelden:	acuut nierfalen, nierfalen, acute tubulaire necrose, nefritis (waaronder acute interstitiële nefritis)[2], nefrogene diabetes insipidus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	
Zeer vaak:	asthenie
Vaak:	vermoeidheid

1 Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt vanuit gegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofovirdisoproxil.

2 Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd, maar niet waargenomen in gerandomiseerd,
gecontroleerd klinisch onderzoek of het uitgebreide toegangsprogramma van tenofovirdisoproxil. De frequentiecategorie werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan tenofovirdisoproxil in gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek en het uitgebreide toegangsprogramma (n = 7.319).

3 De frequentie van deze bijwerking werd geschat op basis van veiligheidsgegevens verkregen uit verschillende klinische onderzoeken met TDF bij met HBV geïnfecteerde patiënten. Zie ook rubrieken 4.4 en 5.1.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

HIV-1 en hepatitis B:

Nierfunctiestoornis

Aangezien tenofovir disoproxil nierschade kan veroorzaken, wordt controle van de nierfunctie aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*). Over het algemeen verdween proximale niertubulopathie vanzelf of verbeterde na stoppen van de behandeling met

tenofovirdisoproxil. Bij sommige patiënten verdwenen de afnamen in creatinineklaring echter niet volledig, hoewel de behandeling met tenofovirdisoproxil werd gestopt. Patiënten met risico op een nierfunctiestoornis (zoals patiënten met renale risicofactoren in de uitgangssituatie, voortgeschreden HIV-infectie, of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen krijgen) lopen ondanks stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Lactaatacidose
Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld met tenofovirdisoproxil in monotherapie of in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Patiënten met predisponerende factoren, zoals patiënten met gedecompenseerde leverziekte, of patiënten die gelijktijdige medicatie krijgen waarvan bekend is dat het lactaatacidose induceert, lopen een verhoogd risico op ernstige lactaatacidose tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil, met inbegrip van fatale afloop.

HIV-1:

Metabole parameters
Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Immuunreactiveringssyndroom
Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immune hepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose
Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Hepatitis B:
Exacerbaties van hepatitis tijdens de behandeling
Tijdens onderzoek onder patiënten die nog niet eerder met nucleosiden waren behandeld, kwamen tijdens de behandeling verhogingen van ALAT > 10 maal ULN (*upper limit of normal,* bovengrens van het normale bereik) en > 2 maal de uitgangswaarde voor bij 2,6% van de patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil. De verhogingen van ALAT hadden een mediane tijd tot verschijning van 8 weken, de verhogingen verdwenen bij voortgezette behandeling en waren in de meeste gevallen geassocieerd met een afname van de virusbelasting met ≥ 2 $\log_{10}$ kopieën/ml, die voorafging aan of gelijktijdig optrad met de verhoging van ALAT. Periodieke controle van de leverfunctie tijdens de behandeling wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling
Bij patiënten die met HBV zijn geïnfecteerd, hebben zich klinische en laboratoriumaanwijzingen van exacerbaties van hepatitis voorgedaan na het stoppen met de behandeling van HBV (zie rubriek 4.4).

<u>Pediatrische patiënten</u>
HIV-1
De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op twee gerandomiseerde onderzoeken (onderzoek GS-US-104-0321 en GS-US-104-0352) onder 184 met HIV-1 geïnfecteerde, pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 93) of placebo/actief controlemiddel (n = 91) in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrische patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil, kwamen overeen met de bijwerkingen waargenomen in klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil bij volwassenen (zie rubrieken 4.8 *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en 5.1).

Afnamen van de BMD zijn gemeld bij pediatrische patiënten. Bij met HIV-1 geïnfecteerde adolescenten waren de BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen lager dan die waargenomen bij patiënten die placebo kregen. Bij met HIV-1 geïnfecteerde kinderen waren de BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die waren overgestapt op tenofovirdisoproxil lager dan die waargenomen bij patiënten die hun behandeling op basis van stavudine of zidovudine hadden voortgezet (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

In onderzoek GS-US-104-0352 trokken zich 8 van de 89 pediatrische patiënten (9,0%) die werden blootgesteld aan tenofovirdisoproxil (mediane blootstelling aan tenofovirdisoproxil 331 weken) met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofovirdisoproxil. Zeven patiënten hadden geschatte waarden voor glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) tussen 70 en 90 ml/min/1,73 m^2. Daarvan hadden 3 patiënten een klinisch betekenisvolle afname van geschatte GFR die verbeterde na stopzetting van tenofovirdisoproxil.

Chronische hepatitis B
De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op een gerandomiseerd onderzoek (GS-US-174-0115) onder 106 adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) met chronische hepatitis B die gedurende 72 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) of placebo (n = 54), en op een gerandomiseerd onderzoek (onderzoek GS-US-174-0144) onder 89 patiënten met chronische hepatitis B (in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 60) of placebo (n = 29). De bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrische patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil, kwamen overeen met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil bij volwassenen (zie rubrieken 4.8 *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en 5.1).

Afnamen van de BMD zijn waargenomen bij met HBV geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar. De BMD Z-scores waargenomen bij patiënten die tenofovirdisoproxil kregen, waren lager dan die waargenomen bij patiënten die placebo kregen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Andere speciale patiëntgroep(en)
Ouderen
Tenofovirdisoproxil is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met tenofovirdisoproxil (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierfunctiestoornis
Aangezien tenofovirdisoproxil nefrotoxiciteit kan veroorzaken, wordt aanbevolen de nierfunctie nauwlettend te controleren bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis die met Tenofovir disoproxil Accordpharma worden behandeld (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2). Het gebruik van tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen
Bij een overdosis moet de patiënt op tekenen van toxiciteit (zie rubrieken 4.8 en 5.3) gecontroleerd worden, en waar nodig ondersteunende standaardbehandeling toegepast worden.

Behandeling
Tenofovir kan worden verwijderd door middel van hemodialyse; de mediane hemodialyseklaring van tenofovir is 134 ml/min. Het is niet bekend of tenofovir verwijderd kan worden door middel van peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik; nucleoside en nucleotide reverse transcriptase-remmers, ATC-code: J05AF07

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten
Tenofovirdisoproxilfumaraat is het fumaraatzout van de prodrug tenofovirdisoproxil. Tenofovirdisoproxil wordt geabsorbeerd en omgezet in de werkzame stof tenofovir, een nucleoside-monofosfaat (nucleotide) analoog. Daarna wordt tenofovir omgezet in de actieve metaboliet, tenofovirdifosfaat, een essentiële terminator van DNA-ketens, door constitutief tot expressie gebrachte cellulaire enzymen. Tenofovirdifosfaat heeft een intracellulaire halfwaardetijd van 10 uur in geactiveerde en van 50 uur in rustende perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's). Tenofovirdifosfaat remt HIV-1-reverse transcriptase en HBV-polymerase door directe bindingscompetitie met het natuurlijke deoxyribonucleotide-substraat en, na incorporatie in DNA, door het beëindigen van de DNA-keten. Tenofovirdifosfaat is een zwakke remmer van cellulaire polymerasen α, β en γ. In concentraties van maximaal 300 µmol/l heeft tenofovir evenmin effect getoond op de synthese van mitochondriaal DNA of de productie van melkzuur in *in vitro* bepalingen.

Gegevens met betrekking tot HIV
Antivirale werking tegen HIV in vitro: De tenofovirconcentratie die nodig is voor 50% remming (EC_{50}) van de wild-type laboratoriumstam $HIV\text{-}1_{IIIB}$ is 1-6 µmol/l in lymfoïde cellijnen en 1,1 µmol/l tegen primaire HIV-1 subtype B-isolaten in PBMC's. Tenofovir is ook werkzaam tegen HIV-1 subtypes A, C, D, E, F, G en O en tegen HIV_{BaL} in primaire monocyt/macrofaagcellen. Tenofovir is *in vitro* actief tegen HIV-2, met een EC_{50} van 4,9 µmol/l in MT-4 cellen.
Resistentie: Stammen van HIV-1 met een verminderde gevoeligheid voor tenofovir en een K65R mutatie in reverse transcriptase werden *in vitro* en bij sommige patiënten (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid) geselecteerd. Tenofovirdisoproxil dient vermeden te worden bij reeds eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten met stammen die de K65R mutatie bevatten (zie rubriek 4.4). Bovendien is een K70E substitutie in HIV-1 reverse transcriptase door tenofovir geselecteerd, die tot een licht verminderde gevoeligheid voor tenofovir leidt.

Tijdens klinisch onderzoek onder patiënten die al eerder waren behandeld, werd de anti-HIV-werking van tenofovirdisoproxil 245 mg tegen stammen van HIV-1 met resistentie tegen nucleosideremmers bestudeerd. De resultaten geven aan dat patiënten bij wie het HIV drie of meer thymidine-analoog geassocieerde mutaties *(Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs)* tot expressie bracht, waaronder ofwel de M41L of de L210W mutatie in het reverse transcriptase, een verminderde respons vertoonden op de behandeling met tenofovirdisoproxil 245 mg .

Klinische werkzaamheid en veiligheid
De effecten van tenofovirdisoproxil bij reeds eerder behandelde en nog niet eerder behandelde volwassenen die geïnfecteerd zijn met HIV-1, zijn aangetoond tijdens onderzoeken met een duur van respectievelijk 48 weken en 144 weken.

Tijdens onderzoek GS-99-907 kregen 550 eerder behandelde volwassen patiënten gedurende 24 weken placebo of 245 mg tenofovirdisoproxil . De gemiddelde uitgangswaarde van de CD4-cel-telling was 427 cellen/mm^3, de gemiddelde uitgangswaarde van het plasma HIV-1 RNA was 3,4 log_{10} kopieën/ml (78% van de patiënten had een virusbelasting van < 5.000 kopieën/ml), en de gemiddelde duur van eerdere HIV-behandeling 5,4 jaar. Uit genotype-analyse van HIV-isolaten van 253 patiënten bij aanvang van het onderzoek bleek 94% van de patiënten HIV-1-resistentiemutaties te

hebben welke in verband gebracht werden met nucleoside reverse transcriptase-remmers, 58% had mutaties veroorzaakt door proteaseremmers, en 48% mutaties door niet-nucleoside reverse transcriptase-remmers.

In week 24 bedroeg de tijdgewogen gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de $\log_{10}$ plasma HIV-1 RNA-spiegels ($DAVG_{24}$) respectievelijk -0,03 $\log_{10}$ kopieën/ml en -0,61 $\log_{10}$ kopieën/ml voor de placebogroep en de groep die 245 mg tenofovirdisoproxil kreeg ($p < 0,0001$). Er werd een statistisch significant verschil ten gunste van 245 mg tenofovirdisoproxil gezien in de tijdgewogen gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in week 24 ($DAVG_{24}$) voor de CD4-telling (+13 cellen/mm^3 voor 245 mg tenofovirdisoproxil *versus* -11 cellen/mm^3 voor placebo, $p = 0,0008$). De antivirale respons op tenofovirdisoproxil hield 48 weken aan ($DAVG_{48}$ was -0,57 $\log_{10}$ kopieën/ml, het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 of 50 kopieën/ml was 41% resp. 18%). Bij acht (2%) patiënten die met 245 mg tenofovirdisoproxil werden behandeld, ontstond de K65R mutatie binnen de eerste 48 weken.

De 144 weken durende, dubbelblinde, actief gecontroleerde fase van het onderzoek GS-99-903 bestudeerde de werkzaamheid en veiligheid van tenofovirdisoproxil 245 mg *versus* stavudine, indien gebruikt in combinatie met lamivudine en efavirenz bij met HIV-1 geïnfecteerde volwassen patiënten die nog niet eerder een antiretrovirale behandeling hebben gehad. De gemiddelde uitgangswaarde van de CD4-cel-telling was 279 cellen/mm^3, de gemiddelde uitgangswaarde van het plasma HIV-1 RNA was 4,91 $\log_{10}$ kopieën/ml, 19% van de patiënten had een symptomatische HIV-1 infectie en 18% had AIDS. Patiënten werden gestratificeerd op uitgangswaarde van HIV-1 RNA en CD4-telling. 43% van de patiënten had een uitgangswaarde voor virusbelastingen > 100.000 kopieën/ml en 39% had CD4-cel-tellingen < 200 cellen/ml.

Uit een intent-to-treat-analyse (waarin ontbrekende gegevens en wijziging van de antiretrovirale therapie (ART) als falen werden beschouwd) bleek, dat het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 kopieën/ml en 50 kopieën/ml in week 48 van de behandeling 80% resp. 76% was in de groep die tenofovirdisoproxil 245 mg kreeg, vergeleken met 84% en 80% in de groep die stavudine kreeg. In week 144 was het aandeel van patiënten met HIV-1 RNA beneden 400 kopieën/ml en 50 kopieën/ml 71% resp. 68% in de groep die tenofovirdisoproxil 245 mg kreeg, vergeleken met 64% en 63% in de groep die stavudine kreeg.

De gemiddelde verandering van de uitgangswaarde voor HIV-1 RNA en CD4-telling in week 48 van de behandeling was vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen (-3,09 en -3,09 $\log_{10}$ kopieën/ml; +169 en 167 cellen/mm^3 in de groep met tenofovirdisoproxil 245 mg resp. groep met stavudine). In week 144 van de behandeling bleef de gemiddelde verandering van de uitgangswaarde vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen (-3,07 en -3,03 $\log_{10}$ kopieën/ml; +263 en +283 cellen/mm^3 in de groep met tenofovirdisoproxil 245 mg resp. groep met stavudine). Een consistente respons op behandeling met tenofovirdisoproxil 245 mg werd waargenomen ongeacht de uitgangswaarde van HIV-1 RNA en CD4-telling.

De K65R mutatie deed zich bij een iets hoger percentage patiënten voor in de groep met tenofovirdisoproxil dan in de actieve controlegroep (2,7% *versus* 0,7%). In alle gevallen ging resistentie tegen efavirenz of lamivudine vooraf aan de ontwikkeling van K65R of trad hiermee gelijktijdig op. Bij acht patiënten in de groep met tenofovirdisoproxil 245 mg waren K65R mutaties van het HI-virus aanwezig, waarvan 7 in de eerste 48 weken van de behandeling ontstonden en de laatste in week 96. Tot aan week 144 werd geen verdere K65R ontwikkeling waargenomen. Eén patiënt in de groep met tenofovirdisoproxil ontwikkelde de K70E substitutie in het virus. Uit zowel de genotype- als fenotype-analyse bleken er geen andere routes te zijn van resistentie tegen tenofovir.

Gegevens met betrekking tot HBV
Antivirale werking tegen HBV in vitro: De antivirale werking van tenofovir tegen HBV *in vitro* werd onderzocht in de cellijn HepG2 2.2.15. De EC_{50}-waarden voor tenofovir lagen tussen de 0,14 en 1,5 µmol/l, met CC_{50}-waarden (50% cytotoxiciteit-concentratie) van > 100 µmol/l.

Resistentie: Er zijn geen HBV-mutaties vastgesteld die zijn geassocieerd met resistentie tegen tenofovirdisoproxil (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid). Tijdens celgebaseerde onderzoeken vertoonden HBV-stammen die de met resistentie tegen lamivudine en telbivudine geassocieerde mutaties rtV173L, rtL180M en rtM204I/V tot expressie brachten, een gevoeligheid voor tenofovir van 0,7 tot 3,4 maal die van wild-type virus. HBV-stammen die de met resistentie tegen entecavir geassocieerde mutaties rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V en rtM250V tot expressie brachten, vertoonden een gevoeligheid voor tenofovir van 0,6 tot 6,9 maal die van wild-type virus. HBV-stammen die de adefovir-geassocieerde resistentiemutaties srtA181V en rtN236T tot expressie brachten, vertoonden een gevoeligheid voor tenofovir van 2,9 tot 10 maal die van wild-type virus. Virussen met de mutatie rtA181T bleven gevoelig voor tenofovir, met EC_{50}-waarden van 1,5 maal die van wild-type virus.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het aantonen van het voordeel van tenofovirdisoproxil bij gecompenseerde en gedecompenseerde ziekte is gebaseerd op virologische, biochemische en serologische responsen bij volwassenen met HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve chronische hepatitis B. Onder de behandelde patiënten waren patiënten die in de uitgangssituatie niet eerder waren behandeld, die eerder met lamivudine werden behandeld, die eerder met adefovirdipivoxil werden behandeld en/of patiënten met lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties. Op basis van histologische responsen is ook bij gecompenseerde patiënten een voordeel aangetoond.

Ervaring bij patiënten met gecompenseerde leverziekte in week 48 (onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103)

De resultaten over 48 weken van twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3-onderzoeken, waarin tenofovirdisoproxil werd vergeleken met adefovirdipivoxil bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte worden hieronder in tabel 3 weergegeven. Onderzoek GS-US-174-0103 werd uitgevoerd onder 266 (gerandomiseerde en behandelde) HBeAg-positieve patiënten, terwijl onderzoek GS-US-174-0102 werd uitgevoerd onder 375 (gerandomiseerde en behandelde) patiënten die negatief waren voor HBeAg en positief voor HBeAb.

Tijdens deze beide onderzoeken was tenofovirdisoproxil significant superieur aan adefovirdipivoxil wat betreft het primaire eindpunt voor de werkzaamheid van volledige respons (gedefinieerd als HBV DNA-spiegels < 400 kopieën/ml en een verbetering van de Knodell-necro- ontstekingsscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore).
Behandeling met tenofovirdisoproxil 245 mg werd ook geassocieerd met significant hogere percentages patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml wanneer werd vergeleken met behandeling met adefovirdipivoxil 10 mg. Beide behandelingen leidden tot vergelijkbare resultaten met betrekking tot de histologische respons (gedefinieerd als een verbetering van de Knodell-necro-ontstekingsscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore) in week 48 (zie tabel 3 hieronder).

Tijdens onderzoek GS-US-174-0103 had een significant hoger percentage patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep genormaliseerde ALAT-waarden en bereikte HBsAg-verlies in week 48, vergeleken met de adefovirdipivoxilgroep (zie tabel 3 hieronder).

Tabel 3: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in week 48

	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)		**Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)**	
Parameter	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 90

Volledige respons (%)[a]	71*	49	67*	12
Histologie Histologische respons (%)[b]	72	69	74	68
Mediane afname HBV DNA t.o.v. uitgangswaarde[c] (log_{10} kopieën/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Genormaliseer de ALAT[d]	76	77	68*	54
	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)		**Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)**	
Parameter	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoxil 10 mg n = 90
Serologie (%) HBeAg verlies/seroconversie	n.v.t.	n.v.t.	22/21	18/18
HBsAg verlies/seroconversie	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-waarde *versus* adefovirdipivoxil < 0,05.

[a] Volledige respons gedefinieerd als HBV DNA-spiegels < 400 kopieën/ml en verbetering van de Knodell-necro- ontstekingsscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore.

[b] Verbetering van de Knodell-necro-ontstekingsscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell-
fibrosescore.

[c] Mediane verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor HBV DNA geeft alleen het verschil weer tussen de HBV DNA-uitgangswaarde en de detectielimiet *(Limit of Detection, LOD)* van de assay.

[d] De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een
uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.
n.v.t. = niet van toepassing.

Tenofovirdisoproxil werd geassocieerd met significant hogere percentages patiënten met niet-waarneembaar HBV DNA (< 169 kopieën/ml [< 29 IE/ml]; de limiet voor kwantificering voor de Roche Cobas Taqman HBV-assay), wanneer werd vergeleken met adefovirdipivoxil (onderzoek GS-US-174-0102 respectievelijk 91% en 56%; en onderzoek GS-US-174-0103 respectievelijk 69% en 9%).

De respons op behandeling met tenofovirdisoproxil was vergelijkbaar bij patiënten die eerder (n =

51) of niet eerder (n = 375) waren behandeld met nucleosiden en bij patiënten met normale (n = 21) en afwijkende (n = 405) uitgangswaarden voor ALAT, wanneer de onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 werden gecombineerd. Negenenveertig van de 51 reeds met nucleosiden behandelde patiënten waren eerder behandeld met lamivudine. 73% van de patiënten die eerder waren behandeld met nucleosiden en 69% van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden, bereikten volledige respons op de behandeling; 90% van de patiënten die eerder waren behandeld met nucleosiden en 88% van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden, bereikten HBV DNA-suppressie tot < 400 kopieën/ml. Alle patiënten met normale uitgangswaarden voor ALAT en 88% van de patiënten met afwijkende uitgangswaarden voor ALAT bereikten HBV DNA-suppressie tot < 400 kopieën/ml.

Ervaring van langer dan 48 weken in onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103
In onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 stapten patiënten na dubbelblinde behandeling (met òf tenofovirdisoproxil 245 mg òf adefovirdipivoxil 10 mg) gedurende 48 weken zonder onderbreking van de behandeling over op een open-label behandeling met tenofovirdisoproxil. In onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 bleven respectievelijk 77% en 61% van de patiënten tot en met week 384 aan het onderzoek deelnemen. In week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 werden bij voortgezette behandeling met tenofovirdisoproxil de virussuppressie en de biochemische en serologische responsen gehandhaafd (zie tabel 4 en 5 hieronder).

Tabel 4: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-negatieve patiënten in week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 van de open-label behandeling

	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)											
Parameter[a]	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofovirdisoproxil 245 mg n = 125					
Week	96[b]	144[e]	192[g]	240[i]	288[l]	384[o]	96[c]	144[f]	192[h]	240[j]	288[m]	384[p]
HBV DNA (%) < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Genormaliseer de ALAT[d]	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologie (%) HBeAg-verlies/ seroconversie HBsAg-verlies/ seroconversie	n.v.t. 0/0	n.v.t. 0/0	n.v.t. 0/0	n.v.t. 0/0	n.v.t. 0/0	n.v.t. 1/1 n	n.v.t. 0/0	n.v.t. 0/0	n.v.t. 0/0	n.v.t. 0/0 k	n.v.t 1/1 n	n.v.t. 1/1 n

[a] Gebaseerd op een *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Zowel patiënten die op enig moment vóór week 384 stopten met het onderzoek vanwege een in het protocol gedefinieerd eindpunt als patiënten die week 384 voltooiden, zijn opgenomen in de noemer.

[b] 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling.

[c] 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling met tenofovirdisoproxil.

[d] De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

[e] 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling.

[f] 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling met tenofovirdisoproxil.

[g] 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling.

[h] 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling met tenofovirdisoproxil.

[i] 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling.

[j] 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling met tenofovirdisoproxil.

[k] Eén patiënt in deze groep werd voor het eerst HBsAg-negatief bij het bezoek in week 240 en was op het moment van data-cut-off nog in het onderzoek opgenomen. Het verlies van HBsAg bij deze patiënt werd echter uiteindelijk bevestigd bij het volgende bezoek.

[l] 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling.

[m] 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling met tenofovirdisoproxil.

[n] De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die
zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofovirdisoproxil niet zijn meegeteld (KM-tenofovirdisoproxil).

[o] 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling.

[p] 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling met tenofovirdisoproxil.
n.v.t. = niet van toepassing.

Tabel 5: Werkzaamheidsparameters bij gecompenseerde HBeAg-positieve patiënten in week 96, 144, 192, 240, 288 en 384 van de open-label behandeling

	Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)											
Parameter[a]	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofovirdisoproxil 245 mg n = 90					
Week	96[b]	144[e]	192[h]	240[j]	288[m]	384[o]	96[c]	144[f]	192[i]	240[k]	288[n]	384[p]
HBV DNA (%) < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Genormaliseerde ALAT[d]	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologie (%) HBeAg-verlies/ seroconversie	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg-verlies/ seroconversie	5/ 4	8/ 6[g]	11/ 8[g]	11/ 8[l]	12/ 8[l]	15/ 12[l]	6/ 5	8/ 7[g]	8/ 7[g]	10/ 10[l]	11/ 10[l]	13/ 11[l]

[a] Gebaseerd op een *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Zowel patiënten die op enig moment vóór week 384 stopten met het onderzoek vanwege een in het protocol gedefinieerd eindpunt als patiënten die week 384 voltooiden, zijn opgenomen in de noemer.

[b] 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling.

[c] 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 48 weken open-label behandeling met tenofovirdisoproxil.

[d] De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van ALAT-normalisatie omvatte uitsluitend patiënten met een uitgangswaarde voor ALAT boven ULN.

[e] 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling.

[f] 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 96 weken open-label behandeling met tenofovirdisoproxil.

[g] De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofovirdisoproxil zijn meegeteld (KM-ITT).

[h] 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling.

[i] 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 144 weken open-label behandeling met tenofovirdisoproxil.

[j] 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling.

[k] 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 192 weken open-label behandeling met tenofovirdisoproxil.

[l] De weergegeven getallen zijn de cumulatieve percentages op basis van een Kaplan-Meier-analyse, waarbij de gegevens die zijn verzameld na toevoeging van emtricitabine aan de open-label behandeling met tenofovirdisoproxil niet zijn meegeteld (KM-tenofovirdisoproxil).

[m] 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling.

[n] 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 240 weken open-label behandeling met tenofovirdisoproxil.

[o] 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling.

[p] 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door 336 weken open-label behandeling met tenofovirdisoproxil.

Gepaarde gegevens van leverbiopten bij aanvang van het onderzoek en in week 240 waren beschikbaar voor 331/489 patiënten die in week 240 bleven deelnemen aan onderzoeken GS-US-174-0102 en GS-US-174-0103 (zie tabel 6 hieronder). Vijfennegentig procent (225/237) van de patiënten zonder cirrose bij aanvang en 99% (93/94) van de patiënten met cirrose bij aanvang vertoonden óf geen verandering, óf een verbetering van fibrose (Ishak-fibrosescore). Van de 94 patiënten met cirrose bij aanvang (Ishak-fibrosescore: 5 - 6), ondervond 26% (24) geen verandering in de Ishak-fibrosescore en ondervond 72% (68) regressie van cirrose tot week 240 met een afname van de Ishak-fibrosescore met ten minste 2 punten.

Tabel 6: Histologische respons (%) bij gecompenseerde HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in week 240, vergeleken met de uitgangswaarden

	Onderzoek 174-0102 (HBeAg-negatief)		**Onderzoek 174-0103 (HBeAg-positief)**	
	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 250[c]	Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofovirdisoproxil 245 mg n = 125[d]	Tenofovirdisoproxil 245 mg n = 176[c]	Adefovirdipivoxil 10 mg, overgestapt op tenofovirdisoproxil 245 mg n = 90[d]
Histologische respons[a,b] (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

[a] De patiëntgroep die is gebruikt voor de analyse van de histologie omvatte uitsluitend patiënten met beschikbare gegevens van leverbiopten (ontbrekend = uitgesloten) tot week 240. De respons na toevoeging van emtricitabine is uitgesloten (totaal 17 patiënten over beide onderzoeken).

[b] Verbetering van de Knodell-necro-ontstekingsscore met ten minste 2 punten, zonder verslechtering van de Knodell- fibrosescore.

[c] 48 weken dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil, gevolgd door maximaal 192 weken open-label behandeling.

[d] 48 weken dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil, gevolgd door maximaal 192 weken open-label behandeling met tenofovirdisoproxil.

Ervaring met patiënten met gelijktijdige HIV-infectie die eerder waren behandeld met lamivudine
Tijdens een gerandomiseerd, 48 weken durend, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek met tenofovirdisoproxil 245 mg onder volwassen patiënten met gelijktijdige infectie met HIV-1 en chronische hepatitis B die eerder waren behandeld met lamivudine (onderzoek ACTG 5127) was de gemiddelde uitgangswaarde voor de serum-HBV DNA-spiegel bij de patiënten die gerandomiseerd waren naar de tenofovirgroep 9,45 $\log_{10}$ kopieën/ml (n = 27). Behandeling met tenofovirdisoproxil 245 mg werd geassocieerd met een gemiddelde verandering van serum-HBV DNA ten opzichte van de uitgangswaarde, bij de patiënten voor wie er gegevens van week 48 waren, van -5,74 $\log_{10}$ kopieën/ml (n = 18). Bovendien had 61% van de patiënten in week 48 normale ALAT-waarden.

Ervaring met patiënten met aanhoudende virale replicatie (onderzoek GS-US-174-0106)
De werkzaamheid en veiligheid van tenofovirdisoproxil 245 mg of van tenofovirdisoproxil 245 mg plus 200 mg emtricitabine is onderzocht tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (onderzoek GS-US-174-0106) onder HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve volwassen patiënten die tijdens de behandeling met adefovirdipivoxil 10 mg gedurende meer dan 24 weken een persistente viremie (HBV DNA ≥ 1.000 kopieën/ml) vertoonden. Bij aanvang was 57% van de patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil *versus* 60% van de patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsgroep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil, eerder behandeld met lamivudine. In totaal leidde de behandeling met tenofovirdisoproxil in week 24 bij 66% (35/53) van de patiënten tot HBV DNA < 400 kopieën/ml (< 69 IE/ml) *versus* 69% (36/52) van de patiënten behandeld met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil (p = 0,672). Daarnaast had 55% (29/53) van de patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil niet-waarneembaar HBV DNA
(< 169 kopieën/ml [< 29 IE/ml]; de limiet voor kwantificering voor de Roche Cobas TaqMan HBV-assay) *versus* 60% (31/52) van de patiënten behandeld met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil (p = 0,504). Vergelijkingen van de behandelingsgroepen na

behandelingen langer dan 24 weken zijn moeilijk te interpreteren, omdat de onderzoekers de
mogelijkheid hadden om over te gaan op een intensieve behandeling met open-label emtricitabine plus tenofovirdisoproxil. Langdurige onderzoeken om de voordelen/risico's van bitherapie met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil te evalueren bij patiënten die alleen met HBV zijn geïnfecteerd, zijn nog gaande.

Ervaring met patiënten met gedecompenseerde leverziekte na 48 weken (onderzoek GS-US-174-0108) Onderzoek GS-US-174-0108 is een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd onderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid van tenofovirdisoproxil (n = 45), emtricitabine plus tenofovirdisoproxil (n = 45) en entecavir (n = 22) bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte werd beoordeeld. In de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil hadden de patiënten in de uitgangssituatie een gemiddelde CPT-score van 7,2, een gemiddeld HBV DNA van 5,8 $\log_{10}$ kopieën/ml en een gemiddelde serum-ALAT-waarde van 61 E/l. In de uitgangssituatie was 42% (19/45) van de patiënten eerder minimaal 6 maanden met lamivudine behandeld, 20% (9/45) van de patiënten was eerder met adefovirdipivoxil behandeld en 9 van de 45 patiënten (20%) had lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties. De co-primaire eindpunten voor de veiligheid waren stoppen met de behandeling als gevolg van een bijwerking en een bevestigde toename van het serumcreatininegehalte ≥ 0,5 mg/dl of een bevestigde afname van het serumfosfaatgehalte < 2 mg/dl.

Bij patiënten met een CPT-score ≤ 9 bereikte 74% (29/39) van de behandelingsgroepen met tenofovirdisoproxil en 94% (33/35) van de behandelingsgroep met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil na 48 weken behandeling een HBV DNA < 400 kopieën/ml.

In het algemeen zijn de uit dit onderzoek afkomstige gegevens te beperkt om definitieve conclusies te trekken over de vergelijking van emtricitabine plus tenofovirdisoproxil *versus* tenofovirdisoproxil (zie tabel 7 hieronder).

Tabel 7: Parameters voor veiligheid en werkzaamheid bij gedecompenseerde patiënten in week 48

	Onderzoek 174-0108		
Parameter	Tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg of 1 mg) n = 22
Falen van verdraagbaarheid (permanent stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel als gevolg van een tijdens de behandeling opgetreden bijwerking) n (%)[a]	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Bevestigde toename van het serumcreatinine ≥ 0,5 mg/dl vanaf de uitgangssituatie of bevestigde afname van het serumfosfaat < 2 mg/dl n (%)[b]	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 kopieën/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) Normale ALAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 punten daling van de CPT-score vanaf de uitgangssituatie n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Gemiddelde verandering van de CPT-score vanaf de uitgangssituatie	-0,8	-0,9	-1,3
Gemiddelde verandering van de MELD-score vanaf de uitgangssituatie	-1,8	-2,3	-2,6

[a] p-waarde die de gecombineerde groepen met tenofovir vergelijkt *versus* de entecavir-groep = 0,622,
[b] p-waarde die de gecombineerde groepen met tenofovir vergelijkt *versus* de entecavir-groep = 1,000.

Ervaring na meer dan 48 weken in onderzoek GS-US-174-0108
Op basis van een *non-completer/switch = failure analysis* bereikte 50% (21/42) van de patiënten die tenofovirdisoproxil, 76% (28/37) van de patiënten die emtricitabine plus tenofovirdisoproxil en 52% (11/21) van de patiënten die entecavir kregen, HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 168.

Ervaring bij patiënten met lamivudineresistent HBV na 240 weken (onderzoek GS-US-174-0121)
De werkzaamheid en veiligheid van 245 mg tenofovirdisoproxil werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (GS-US-174-0121) bij HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten (n = 280) met gecompenseerde leverziekte, viremie (HBV DNA ≥ 1.000 IE/ml), en genotypisch aangetoonde lamivudineresistentie (rtM204I/V +/- rtL180M). Slechts vijf patiënten hadden in de uitgangssituatie adefovir-geassocieerde resistentiemutaties. Honderdeenenveertig en 139 volwassen patiënten werden gerandomiseerd naar een behandelingsgroep met respectievelijk tenofovirdisoproxil en emtricitabine plus tenofovirdisoproxil. De demografische gegevens in de uitgangssituatie waren vergelijkbaar voor beide behandelingsgroepen: Bij aanvang was respectievelijk 52,5% van de patiënten HBeAg-negatief, 47,5% HBeAg-positief, de gemiddelde HBV DNA-spiegel 6,5 $\log_{10}$ kopieën/ml en de gemiddelde ALAT 79 E/l.

Na een behandeling van 240 weken hadden 117 van de 141 patiënten (83%) die gerandomiseerd waren naar tenofovirdisoproxil HBV DNA < 400 kopieën/ml en 51 van 79 patiënten (65%) hadden ALAT-normalisatie. Na een behandeling van 240 weken met emtricitabine plus tenofovirdisoproxil hadden 115 van de 139 patiënten (83%) HBV DNA < 400 kopieën/ml en 59 van 83 patiënten (71%) hadden ALAT-normalisatie. Van de HBeAg-positieve patiënten die gerandomiseerd waren naar tenofovirdisoproxil hadden 16 van 65 patiënten (25%)
HBeAg-verlies en 8 van 65 patiënten (12%) hadden anti-HBe-seroconversie tot en met week 240. Bij de HBeAg-positieve patiënten die gerandomiseerd waren naar emtricitabine plus tenofovirdisoproxil hadden 13 van 68 patiënten (19%) HBeAg-verlies en 7 van 68 patiënten (10%) hadden anti-HBe-seroconversie tot en met week 240. Twee patiënten die gerandomiseerd waren naar tenofovirdisoproxil hadden HBsAg-verlies tegen week 240, maar geen seroconversie tot anti-HBs. Vijf patiënten die gerandomiseerd waren naar emtricitabine plus tenofovirdisoproxil hadden HBsAg-verlies, waarbij 2 van deze 5 patiënten seroconversie tot anti-HBs hadden.

Klinische resistentie
Vierhonderdzesentwintig HBeAg-negatieve (GS-US-174-0102, n = 250) en HBeAg-positieve (GS-US-174-0103, n = 176) patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met tenofovirdisoproxil en vervolgens waren overgestapt op open-label
behandeling met tenofovirdisoproxil, werden geëvalueerd met betrekking tot genotypische veranderingen in HBV-polymerase ten opzichte van de uitgangswaarde. Genotypische evaluaties die werden uitgevoerd voor alle patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) en 384 (n = 2) van de groep met monotherapie met tenofovirdisoproxil lieten zien dat er geen mutaties hebben plaatsgevonden die werden geassocieerd met resistentie tegen tenofovirdisoproxil.

Tweehonderdvijftien HBeAg-negatieve (GS-US-174-0102, n = 125) en HBeAg-positieve (GS-US-174-0103, n = 90) patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met adefovirdipivoxil en vervolgens waren overgestapt op open-label behandeling met tenofovirdisoproxil, werden geëvalueerd met betrekking tot genotypische veranderingen in HBV-polymerase ten opzichte van de uitgangswaarde. Genotypische evaluaties die werden uitgevoerd voor alle patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) en 384 (n = 2) van de groep met monotherapie met

tenofovirdisoproxil lieten zien dat er geen mutaties hebben plaatsgevonden die werden geassocieerd met resistentie tegen tenofovirdisoproxil.

In onderzoek GS-US-174-0108 ontvingen 45 patiënten (inclusief 9 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine- en/of adefovirdipivoxil-resistentiemutaties hadden) gedurende 168 weken tenofovirdisoproxil. Genotypische gegevens over gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) waren voor 6 van de 8 patiënten met HBV DNA > 400 kopieën/ml beschikbaar in week 48. Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofovirdisoproxil geïdentificeerd. Voor 5 patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep werd een genotype-analyse uitgevoerd na week 48. Bij geen enkele patiënt werden aminozuursubstituties aangetroffen die in verband worden gebracht met resistentie tegen tenofovirdisoproxil.

In onderzoek GS-US-174-0121 kregen 141 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiesubstituties hadden, gedurende maximaal 240 weken tenofovirdisoproxil. Cumulatief waren er 4 patiënten die een viremische episode (HBV DNA > 400 kopieën/ml) hadden bij hun laatste tijdpunt op tenofovirdisoproxil. Van deze patiënten waren sequentiegegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) voor 2 van de 4 patiënten beschikbaar. Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofovirdisoproxil geïdentificeerd.

In een pediatrisch onderzoek (GS-US-174-0115) ontvingen 52 patiënten (inclusief 6 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiemutaties hadden) eerst eerst gedurende maximaal 72 weken geblindeerde behandeling met tenofovirdisoproxil, waarna 51/52 patiënten overstapten op open-label behandeling met tenofovirdisoproxil (tenofovirdisoproxil- tenofovirdisoproxil-groep). Genotypische evaluaties werden uitgevoerd bij alle patiënten in de groep met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 48 (n = 6), week 72 (n = 5), week 96 (n = 4), week 144 (n = 2) en week 192 (n = 3). Vierenvijftig patiënten (inclusief 2 patiënten die in de uitgangssituatie lamivudine-resistentiemutaties hadden) ontvingen eerst gedurende 72 weken geblindeerde behandeling met placebo, en 52/54 patiënten kregen daarna tenofovirdisoproxilfumaraat (PLB- tenofovirdisoproxil-groep). Genotypische evaluaties werden uitgevoerd bij alle patiënten in deze groep met HBV DNA > 400 kopieën/ml in week 96 (n = 17), week 144 (n = 7) en week 192 (n = 8). Er werden in deze isolaten geen aminozuursubstituties die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofovirdisoproxil geïdentificeerd.

In een pediatrisch onderzoek (GS-US-174-0144) waren van patiënten die geblindeerd tenofovirdisoproxil kregen, genotypische gegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) beschikbaar voor 9 van de 10 patiënten in week 48 die een plasma-HBV DNA > 400 kopieën/ml hadden. Genotypische gegevens van gepaarde HBV-isolaten (in de uitgangssituatie en gedurende de behandeling) van patiënten die waren overgestapt op open-label tenofovirdisoproxil van geblindeerd tenofovirdisoproxil (TDF-TDF-groep) of placebo (PLB-TDF-groep) na een geblindeerde behandeling van minimaal 48 weken, waren beschikbaar voor 12 van de 16 patiënten in week 96, 4 van de 6 patiënten in week 144 en 4 van de 4 patiënten in week 192 die een plasma-HBV DNA > 400 kopieën/ml hadden. In deze isolaten werden tot week 48, 96, 144 of 192 geen aminozuursubstituties geïdentificeerd die in verband worden gebracht met resistentie voor tenofovirdisoproxil.

Pediatrische patiënten

HIV-1: In onderzoek GS-US-104-0321 werden 87 eerder behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar gedurende 48 weken behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 45) of placebo (n = 42) in combinatie met een geoptimaliseerde basisbehandeling *(optimised background regimen, OBR).* Als gevolg van de beperkingen van het onderzoek werd op basis van de plasma HIV-1 RNA-spiegels in week 24 niet aangetoond dat tenofovirdisoproxil voordelen biedt ten opzichte van placebo. Voor adolescente patiënten worden evenwel voordelen verwacht op basis van extrapolatie van de gegevens van volwassenen en vergelijkende farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten die een behandeling kregen met tenofovirdisoproxil of placebo bedroegen de

uitgangswaarden van de gemiddelde BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -1,004 en -0,809 en van de gemiddelde BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,866 en -0,584. De gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de dubbelblinde fase) bedroegen voor de BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -0,215 en -0,165 en voor de BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,254 en -0,179 voor de tenofovirdisoproxilgroep en de placebogroep. Het gemiddelde percentage waarmee de BMD toenam, was in de tenofovirdisoproxilgroep lager dan in de placebogroep. In week 48 vertoonden zes adolescenten in de tenofovirdisoproxilgroep en één adolescent in de placebogroep een significante afname van de BMD van de lumbale wervelkolom (gedefinieerd als > 4% afname). Bij de 28 patiënten die gedurende 96 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil namen de BMD Z-scores af met -0,341 voor de lumbale wervelkolom en met -0,458 voor het hele lichaam.

In onderzoek GS-US-104-0352 werden 97 eerder behandelde patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar met stabiele, virologische onderdrukking onder een behandeling op basis van stavudine of zidovudine gerandomiseerd naar ofwel vervanging van stavudine of zidovudine door tenofovirdisoproxil (n = 48) ofwel voortzetting van hun oorspronkelijke behandeling (n = 49) gedurende 48 weken. In week 48 had 83% van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 92% van de patiënten in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine een HIV-1 RNA-spiegel van < 400 kopieën/ml. Het verschil in aantal patiënten dat in week 48 een concentratie van < 400 kopieën/ml gehandhaafd had, werd hoofdzakelijk beïnvloed door het hogere aantal stopzettingen in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil. Wanneer ontbrekende gegevens werden weggelaten, had 91% van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 94% van de patiënten in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine een HIV-1 RNA-spiegel van < 400 kopieën/ml in week 48.

Afnamen van de BMD zijn gemeld bij pediatrische patiënten. Bij patiënten die een behandeling kregen met tenofovirdisoproxil, of stavudine of zidovudine, bedroegen de uitgangswaarden van de gemiddelde BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk -1,034 en -0,498 en van de gemiddelde BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,471 en -0,386. De gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de gerandomiseerde fase) bedroegen voor de BMD Z-score van de lumbale wervelkolom respectievelijk 0,032 en 0,087 en voor de BMD Z-score van het hele lichaam respectievelijk -0,184 en -0,027 voor de tenofovirdisoproxilgroep en de stavudine- of zidovudinegroep. Het gemiddelde percentage waarmee het bot van de lumbale wervelkolom was toegenomen in week 48, was in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil vergelijkbaar met dat in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine. De toename van het bot van het hele lichaam was lager in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil dan in de behandelingsgroep met stavudine of zidovudine. Eén patiënt behandeld met tenofovirdisoproxil en geen enkele patiënt behandeld met stavudine of zidovudine had een significante (> 4%) afname van BMD van de lumbale wervelkolom in week 48. BMD Z-scores namen met -0,012 af voor de lumbale wervelkolom en met -0,338 voor het hele lichaam bij de 64 patiënten die gedurende 96 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil. BMD Z-scores werden niet gecorrigeerd voor lengte en gewicht.

In onderzoek GS-US-104-0352 stopten 8 van de 89 pediatrische patiënten (9,0%) die werden blootgesteld aan tenofovirdisoproxil met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofovirdisoproxil (mediane blootstelling aan tenofovirdisoproxil 331 weken).

Chronische hepatitis B: In onderzoek GS-US-174-0115 werden 106 HBeAg-negatieve en HBeAg-positieve patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met chronische HBV-infectie (HBV DNA $\geq 10^5$ kopieën/ml, verhoogde serum-ALAT-spiegels [≥ 2 x ULN] of een voorgeschiedenis van verhoogde serum-ALAT-spiegels in de afgelopen 24 maanden) gedurende 72 weken behandeld met tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) of placebo (n = 54). Patiënten mochten niet eerder zijn behandeld met tenofovirdisoproxil, maar konden een behandeling op basis van interferon hebben ontvangen (> 6 maanden vóór de screening) of een andere orale anti-HBV nucleosiden-/nucleotidenbehandeling zonder tenofovirdisoproxil (> 16 weken vóór de screening). In week 72 had in totaal 88% (46/52) van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 0% (0/54) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml. Vierenzeventig procent

(26/35) van de patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep had in week 72 genormaliseerde ALAT-spiegels, vergeleken met 31% (13/42) in de placebogroep. De respons op de behandeling met tenofovirdisoproxil was vergelijkbaar bij patiënten die niet eerder (n = 20) en wel eerder (n = 32) met nucleosiden/nucleotiden waren behandeld, inclusief de lamivudineresistente patiënten (n = 6). Vijfennegentig procent van de patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden, 84% van de patiënten die wel eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden en 83% van de lamivudineresistente patiënten bereikten in week 72 HBV DNA < 400 kopieën/ml. Eenendertig van de 32 patiënten die wel eerder waren behandeld met nucleosiden/nucleotiden hadden eerdere behandeling met lamivudine. In week 72 had 96% (27/28) van de immuunactieve patiënten (HBV DNA $\geq 10^5$ kopieën/ml, serum-ALAT > 1,5 x ULN) in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 0% (0/32) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml. Vijfenzeventig procent (21/28) van de immuunactieve patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep had in week 72 normale ALAT- spiegels, vergeleken met 34% (11/32) in de placebogroep.

Na 72 weken geblindeerde, gerandomiseerde behandeling kon elke patiënt overstappen op open-label behandeling met tenofovirdisoproxil tot week 192. Na week 72 bleef de virologische onderdrukking gehandhaafd bij de patiënten die dubbelblind tenofovirdisoproxil gevolgd door open-label tenofovirdisoproxil ontvingen (tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep): 86,5% (45/52) van de patiënten in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Onder de patiënten die placebo kregen tijdens de dubbelblinde periode, steeg het percentage patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml sterk nadat zij begonnen met open-label behandeling met tenofovirdisoproxil (PLB-tenofovirdisoproxil-groep): 74,1% (40/54) van de patiënten in de PLB-tenofovirdisoproxil-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Het percentage patiënten met ALAT-normalisatie in week 192 in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil-groep was 75,8% (25/33) onder de patiënten die in de uitgangssituatie HBeAg-positief waren, en 100,0% (2 van 2 patiënten) onder de patiënten die in de uitgangssituatie HBeAg-negatief waren. Bij vergelijkbare percentages patiënten in de tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil- en PLB-tenofovirdisoproxil-groepen (respectievelijk 37,5% en 41,7%) was sprake van seroconversie naar anti-HBe tot en met week 192.

Gegevens over de botmineraaldichtheid (BMD) uit onderzoek GS-US-174-0115 zijn samengevat in tabel 8:

Tabel 8: Beoordeling botmineraaldichtheid in de uitgangssituatie, week 72 en week 192

	Uitgangssituatie		**Week 72**		**Week 192**	
	Tenofovir disoproxil-tenofovirdisoproxil	**PLB-tenofovirdisoproxil**	**Tenofovir disoproxil-tenofovirdisoproxil**	**PLB-tenofovirdisoproxil**	**Tenofovirdisoproxil-tenofovirdisoproxil**	**PLB-tenofovirdisoproxil**
Gemiddelde (SD) BMD Z-score lumbale wervelkolom[a]	−0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie[a]	Nvt	Nvt	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Gemiddelde (SD) BMD Z-score hele lichaam[a]	−0,19 (1,110)	−0,23 (0,859)	−0,36 (1,077)	−0,12 (0,916)	−0,38 (0,934)	−0,42 (0,942)

Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score hele lichaam vanaf uitgangssituatie[a]	Nvt	Nvt	−0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ten minste 6% afname van de BMD in de lumbale wervelkolom[b]	Nvt	Nvt	1,9% (1 patiënt)	0%	3,8% (2 patiënten)	3,7% (2 patiënten)
Ten minste 6% afname van de BMD in het hele lichaam[b]	Nvt	Nvt	0%	0%	0%	1,9% (1 patiënt)
Gemiddelde % toename BMD in de lumbale wervelkolom	Nvt	Nvt	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Gemiddelde % toename BMD in het hele lichaam	Nvt	Nvt	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

Nvt = Niet van toepassing

[a] BMD Z-scores niet gecorrigeerd voor lengte en gewicht

[b] Primair veiligheidseindpunt tot en met week 72

In onderzoek GS-US-174-0144 werden 89 HBeAg-negatieve en -positieve patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar met chronische hepatitis B gedurende 48 weken behandeld met eenmaal daags tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg tot een maximumdosis van 245 mg (n = 60) of placebo (n = 29). Bij de screening mochten patiënten niet eerder zijn behandeld met tenofovirdisoproxil en moesten ze HBV DNA > 10^5 kopieën/ml (~ 4,2 $\log_{10}$ IE/ml) en ALAT > 1,5 × de bovengrens van het normale bereik (ULN) hebben. In week 48 had 77% (46/60) van de patiënten in de behandelingsgroep met tenofovirdisoproxil en 7% (2/29) van de patiënten in de placebogroep HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). Zesenzestig procent (38/58) van de patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep had in week 48 genormaliseerde ALAT-spiegels, vergeleken met 15% (4/27) in de placebogroep. Vijfentwintig procent (14/56) van de patiënten in de tenofovirdisoproxilgroep en 24% (7/29) van de patiënten in de placebogroep bereikten in week 48 HBeAg-seroconversie.

De respons op behandeling met tenofovirdisoproxil was vergelijkbaar bij niet eerder en wel eerder behandelde patiënten: 76% (38/50) van de niet eerder behandelde patiënten en 80% (8/10) van de wel eerder behandelde patiënten bereikten in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). De respons op behandeling met tenofovirdisoproxil was ook vergelijkbaar bij patiënten die HBeAg-negatief waren, vergeleken met degenen die in de uitgangssituatie HBeAg-positief waren: 77% (43/56) van de HBeAg-positieve en 75,0% (3/4) van de HBeAg-negatieve patiënten bereikten in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml). De verdeling van HBV-genotypes in de uitgangssituatie was vergelijkbaar tussen de tenofovirdisoproxil- en placebogroepen. De meeste patiënten hadden genotype C (43,8%) of D (41,6%), terwijl genotypes A en B in een lagere en vergelijkbare frequentie voorkwamen (elk 6,7%). Slechts 1 patiënt gerandomiseerd naar de tenofovirdisoproxilgroep had genotype E in de uitgangssituatie. In het algemeen was de respons op behandeling met tenofovirdisoproxil vergelijkbaar voor genotypes A, B, C en E (75-100% van de patiënten bereikte in week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml [69 IE/ml]), maar was het responspercentage bij patiënten met genotype D-infectie lager (55%).

Na een geblindeerde, gerandomiseerde behandeling van minimaal 48 weken kon elke patiënt overstappen op open-label behandeling met tenofovirdisoproxil tot week 192. Na week 48 bleef de

virologische onderdrukking gehandhaafd bij de patiënten die dubbelblind tenofovirdisoproxil gevolgd door open-label tenofovirdisoproxil kregen (TDF-TDF-groep): 83,3% (50/60) van de patiënten in de TDF-TDF-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml (69 IE/ml) in week 192. Onder de patiënten die placebo kregen tijdens de dubbelblinde periode, steeg het percentage patiënten met HBV DNA < 400 kopieën/ml sterk nadat zij behandeling kregen met open-label tenofovirdisoproxil (PLB-TDF-groep): 62,1% (18/29) van de patiënten in de PLB-TDF-groep had HBV DNA < 400 kopieën/ml in week 192. Het percentage patiënten met ALAT-normalisatie in week 192 in de TDF-TDF-groep en PLB-TDF-groep was respectievelijk 79,3% en 59,3% (op basis van criteria van het centraal laboratorium). Bij vergelijkbare percentages patiënten in de TDF-TDF-groep en PLB-TDF-groep (respectievelijk 33,9% en 34,5%) was sprake geweest van HBeAg-seroconversie tot en met week 192. Bij geen van de patiënten in beide behandelingsgroepen was sprake geweest van HBsAg-seroconversie in week 192. De responspercentages op behandeling met tenofovirdisoproxil in week 192 werden voor alle genotypen A, B en C (80-100%) in de TDF-TDF-groep gehandhaafd. In week 192 werd bij patiënten met genotype D-infectie (77%) nog steeds een lager responspercentage waargenomen, maar met een verbetering vergeleken met de resultaten van week 48 (55%).

Gegevens over de botmineraaldichtheid (BMD) uit onderzoek GS-US-174-0144 zijn samengevat in tabel 9:

Tabel 9: Beoordeling botmineraaldichtheid in de uitgangssituatie, week 48 en week 192

	Uitgangssituatie		**Week 48**		**Week 192**	
	Tenofovir-disoproxil	**PLB**	**TDF-TDF**	**PLB-TDF**	**TDF-TDF**	**PLB-TDF**
Gemiddelde (SD) BMD Z-score lumbale wervelkolom[a]	0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie[a]	N.v.t.	N.v.t.	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Gemiddelde (SD) BMD Z-score hele lichaam[a]	-0,46 (1,113)	−0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Gemiddelde (SD) verandering in BMD Z-score hele lichaam vanaf uitgangssituatie[a]	N.v.t.	N.v.t.	−0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Cumulatieve incidentie ≥ 4% afname in BMD[a] in de lumbale wervelkolom vanaf uitgangssituatie	N.v.t.	N.v.t.	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Cumulatieve incidentie ≥ 4% afname in BMD[a] in het hele lichaam vanaf uitgangssituatie	N.v.t.	N.v.t.	6,7%	0%	6,7%	0%
Gemiddelde % toename BMD in de lumbale wervelkolom	N.v.t.	N.v.t.	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Gemiddelde % toename BMD in het hele lichaam	N.v.t.	N.v.t.	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

n.v.t. = Niet van toepassing

[a] Na week 48 waren er geen extra patiënten met ≥ 4% afnames in BMD

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tenofovir disoproxil in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met HIV en chronische hepatitis B (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tenofovirdisoproxil is een in water oplosbare ester-prodrug die *in vivo* snel wordt omgezet in tenofovir en formaldehyde.

Tenofovir wordt intracellulair omgezet in tenofovirmonofosfaat en de werkzame stof tenofovirdifosfaat.

Absorptie
Na orale toediening van tenofovirdisoproxil aan met HIV geïnfecteerde patiënten wordt tenofovirdisoproxil snel geabsorbeerd en omgezet in tenofovir. Toediening van meerdere doses tenofovirdisoproxil met een maaltijd aan patiënten met een HIV-infectie resulteerde in gemiddelde (%CV) tenofovir C_{max}-, AUC- en C_{min}-waarden van respectievelijk 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml en 64,4 (39,4%) ng/ml. De maximale tenofovirconcentratie in serum werd bij nuchtere patiënten binnen één uur bereikt en bij patiënten die de tabletten met voedsel innamen binnen twee uur. Bij nuchtere patiënten was de orale biobeschikbaarheid van tenofovir in tenofovirdisoproxil ongeveer 25%. Toediening van tenofovirdisoproxil met een vetrijke maaltijd verhoogde de orale biobeschikbaarheid, met een verhoging van de tenofovir AUC van ongeveer 40% en van de C_{max} met ongeveer 14%. Na de eerste dosis tenofovirdisoproxil bij patiënten die een maaltijd hadden gebruikt, liepen de mediane C_{max}-waarden in serum uiteen van 213 tot 375 ng/ml. Toediening van tenofovirdisoproxil met een lichte maaltijd had echter geen significant effect op de farmacokinetiek van tenofovir.

Distributie
Na intraveneuze toediening werd het steady-state volume van verdeling van tenofovir geschat op ca. 800 ml/kg. Na orale toediening van tenofovirdisoproxil wordt tenofovir verdeeld over de meeste weefsels, waarbij de hoogste concentraties zich voordoen in de nier, lever en de intestinale inhoud (preklinisch onderzoek). De *in vitro* proteïnebinding van tenofovir aan plasma- of serumproteïne was minder dan respectievelijk 0,7 en 7,2%, bij een tenofovirconcentratie van 0,01 tot 25 µg/ml.

Biotransformatie
In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat tenofovirdisoproxil noch tenofovir substraten zijn voor de CYP450-enzymen. Bovendien, bij concentraties die aanzienlijk hoger waren (ca. 300 keer) dan die die *in vivo* zijn waargenomen, remde tenofovir geen *in vitro* geneesmiddelmetabolisme dat werd gemedieerd door een van de belangrijkste humane CYP450- isoformen die zijn betrokken bij geneesmiddelbiotransformatie (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 of CYP1A1/2). Tenofovirdisoproxil in een concentratie van 100 µmol/l had op geen van de CYP450-isoformen effect, behalve CYP1A1/2, waar een kleine (6%) maar statistisch significante verlaging in metabolisme van CYP1A1/2 substraat werd opgemerkt. Op basis van deze gegevens is het niet waarschijnlijk dat klinisch significante interacties zullen optreden waarbij tenofovirdisoproxil en geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP450 zijn betrokken.

Eliminatie
Tenofovir wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, zowel door filtratie als door actief tubulair transport, waarbij ca. 70-80% van de dosis onveranderd uitgescheiden wordt in urine na intraveneuze toediening. De totale klaring is geschat op ca. 230 ml/h/kg (ca. 300 ml/min). De nierklaring is geschat op ca. 160 ml/h/kg (ca. 210 ml/min); dit is boven de glomerulusfiltratiesnelheid. Dit wijst erop, dat actieve tubulaire secretie een belangrijk deel vormt van de eliminatie van tenofovir. Na orale toediening is de terminale halfwaardetijd van tenofovir ca. 12 tot 18 uur.

Tijdens onderzoeken is vastgesteld dat de route van actieve tubulaire secretie van tenofovir via influx in proximale tubulaire cellen door de *human organic anion transporters* (hOAT) 1 en 3 en efflux in de urine door het *multidrug resistant protein 4* (MRP 4) loopt.

Lineariteit/non-lineariteit
De farmacokinetiek van tenofovir is onafhankelijk van de dosis tenofovirdisoproxil in het dosisbereik van 75 tot 600 mg, en werd niet beïnvloed door herhaalde dosering op ongeacht welk

dosisniveau. Leeftijd
Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij ouderen (ouder dan 65 jaar).

Geslacht
Beperkte gegevens over de farmacokinetiek van tenofovir bij vrouwen wijzen niet op een groot geslachtseffect.

Etniciteit
De farmacokinetiek is niet specifiek onderzocht bij verschillende etnische groepen.

Pediatrische patiënten
HIV-1: De steady-state farmacokinetiek van tenofovir werd beoordeeld bij 8 met HIV-1 geïnfecteerde, adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) met een lichaamsgewicht van ≥ 35 kg. De gemiddelde (± SD) C_{max}-waarde en AUC_{tau}-waarde zijn respectievelijk 0,38 ± 0,13 μg/ml en 3,39 ± 1,22 μg·h/ml. De blootstelling aan tenofovir die werd bereikt bij adolescente patiënten die dagelijkse orale doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij volwassenen die eenmaal daagse doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

Chronische hepatitis B: De steady-state blootstelling aan tenofovir bij met HBV geïnfecteerde adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) die een dagelijkse orale dosis tenofovirdisoproxil 245 mg kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij volwassenen die eenmaal daagse doses tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

De blootstelling aan tenofovir bij met HBV geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar die een dagelijkse orale dosis tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg lichaamsgewicht (tablet of granules) tot een maximumdosis van 245 mg kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar die een eenmaal daagse dosis tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg tot een maximumdosis van tenofovirdisoproxil 245 mg kregen.

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met tenofovirdisoproxil 245 mg tabletten bij kinderen jonger dan 12 jaar of bij kinderen met een nierfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis
Farmacokinetische parameters van tenofovir werden vastgesteld na toediening van één enkele dosis tenofovirdisoproxil 245 mg aan 40 volwassen patiënten die niet met HIV en niet met HBV geïnfecteerd waren, met verschillende maten van nierfunctiestoornis die gedefinieerd werden volgens de uitgangswaarde van de creatinineklaring (CrCl) (normale nierfunctie indien CrCl > 80 ml/min; lichte nierfunctiestoornis met CrCl = 50-79 ml/min; matig-ernstige nierfunctiestoornis met CrCl = 30-49 ml/min en ernstige nierfunctiestoornis met CrCl = 10-29 ml/min). Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie nam de gemiddelde (%CV) tenofovir-blootstelling toe van 2.185 (12%) ng·h/ml bij personen met CrCl > 80 ml/min tot 3.064 (30%) ng·h/ml resp. 6.009 (42%) ng·h/ml resp. 15.985 (45%) ng·h/ml bij patiënten met een lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis. Er wordt vermoed, dat de dosisaanbevelingen bij patiënten met een nierfunctiestoornis, met verhoogd doseringsinterval, resulteren in hogere plasma-piekconcentraties en lagere C_{min}-spiegels bij patiënten met een nierfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. De klinische implicaties hiervan zijn niet bekend.

Bij patiënten met een terminale nieraandoening *(End Stage Renal Disease, ESRD)* (CrCl < 10 ml/min) die hemodialyse nodig hebben, namen gedurende 48 uur tussen de dialyses de concentraties tenofovir aanzienlijk toe en bereikten een gemiddelde C_{max} van 1.032 ng/ml en een gemiddelde AUC_{0-48h} van 42.857 ng·h/ml.

Er wordt aanbevolen, het doseringsinterval voor tenofovirdisoproxil 245 mg aan te passen bij volwassen patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min of bij patiënten die reeds ESRD hebben en dialyse nodig hebben (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetische gegevens van tenofovir bij non-hemodialysepatiënten met een creatinineklaring

< 10 ml/min en bij patiënten met ESRD die behandeld worden met peritoneale of andere vormen van dialyse, zijn niet onderzocht.

De farmacokinetiek van tenofovir bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor dosisaanbevelingen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
Leverfunctiestoornis
Aan niet met HIV en niet met HBV geïnfecteerde volwassen patiënten met een verschillende mate van leverfunctiestoornis gedefinieerd volgens de Child-Pugh-Turcotte (CPT)-classificatie werd één enkele dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil toegediend. De farmacokinetiek van tenofovir veranderde bij personen met een leverfunctiestoornis niet substantieel, wat erop duidt dat er bij deze personen geen dosisaanpassing noodzakelijk is. De gemiddelde (%CV) tenofovir C_{max}- en $AUC_{0-\infty}$-waarden waren bij personen met een normale leverfunctie respectievelijk 223 (34,8%) ng/ml en 2.050 (50,8%) ng·h/ml in vergelijking met 289 (46,0%) ng/ml en 2.310 (43,5%) ng·h/ml bij personen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis en 305 (24,8%) ng/ml en 2.740 (44,0%) ng·h/ml bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis.

Intracellulaire farmacokinetiek
In non-proliferatieve menselijke perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's) werd een halfwaardetijd van tenofovirdifosfaat aangetoond van ca. 50 uur, terwijl in met fytohemagglutinine gestimuleerde PBMC's een halfwaardetijd aangetoond werd van ca. 10 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie duidt niet op een speciaal risico voor mensen. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met ratten, honden en apen, met blootstellingsniveaus die hoger dan of even hoog als klinische blootstellingsniveaus waren, zijn onder meer nier- en bottoxiciteit en een afname van de serumfosfaatconcentratie gevonden, hetgeen relevant zou kunnen zijn voor klinische doeleinden. Bottoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een verlaagde botmineraaldichtheid (BMD) (ratten en honden). Bottoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen ≥ 5 maal de blootstelling bij pediatrische of volwassen patiënten; bottoxiciteit trad bij juveniele, geïnfecteerde apen op bij zeer hoge blootstellingen na subcutane toediening (≥ 40 maal de blootstelling bij patiënten). De bevindingen in onderzoeken bij ratten en apen gaven aan dat er een substantie-afhankelijke vermindering van intestinale absorptie van fosfaat met mogelijk secundaire verlaging van de BMD was.

Genotoxiciteitsonderzoek toonde positieve resultaten in de *in vitro* muislymfoomtest, twijfelachtige resultaten bij een van de stammen die gebruikt werden in de Ames-test, en zwak positieve resultaten in een UDS-test bij primaire hepatocyten van de rat. De resultaten waren echter negatief in een *in vivo* muisbeenmerg-micronucleus-test.

Onderzoek naar orale carcinogeniteit bij ratten en muizen duidde alleen op een lage incidentie van duodenumtumoren bij een extreem hoge dosis bij muizen. Het is onwaarschijnlijk dat deze tumoren relevant zijn voor mensen.

Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, zwangerschaps- of foetale parameters. Tenofovirdisoproxil verminderde echter de *viability index* en het gewicht van de jongen in peri-/postnatale toxiciteitsonderzoeken bij toxische doses voor het moederdier.

Environmental Risk Assessment (ERA)
De werkzame stof tenofovirdisoproxil en zijn belangrijkste metabolieten zijn persistent in het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Microkristallijne cellulose (E 460)
Lactosemonohydraat
Zetmeel, pregegelatiniseerd (maïs)
Natriumcroscarmellose (E 468)
Magnesiumstearaat (E 470b)

Filmomhulling
Hypromellose (E 464)
Lactosemonohydraat
Titaniumdioxide (E 171)
Triacetine (E 1518)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 ºC.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium//PVC/Aluminium/OPA (eenheidsdosis) blisterverpakking à 30x1 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 121546

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 januari 2019
Datum van laatste verlenging: 1 Oktober 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4, 4.8 en 9: 31 augustus 2024.