

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viread 33 mg/g Granulat

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Messlöffel enthält ein Gramm Granulat mit 33 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Ein Gramm Granulat enthält 622 mg Mannitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Granulat.

Weißes, geschmacksmaskiertes, befülltes Granulat.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### *HIV-1-Infektion*

Viread 33 mg/g Granulat wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren und über 6 Jahren, für die eine feste Darreichungsform nicht geeignet ist, angewendet. Viread 33 mg/g Granulat erhalten Patienten, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist.

Viread 33 mg/g Granulat wird außerdem in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet, für die eine feste Darreichungsform nicht geeignet ist.

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

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

#### *Hepatitis-B-Infektion*

Viread 33 mg/g Granulat wird angewendet für die Behandlung chronischer Hepatitis B bei Erwachsenen, für die eine feste Darreichungsform nicht geeignet ist, mit:

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

- nachgewiesenem Lamivudin-resistenten Hepatitis-B-Virus (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).
- dekompensierter Lebererkrankung (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Viread 33 mg/g Granulat wird außerdem angewendet für die Behandlung chronischer Hepatitis B bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren, für die eine feste Darreichungsform nicht geeignet ist, mit:

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Dosierung

**HIV-1:** Die empfohlene Dosis beträgt 6,5 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich zu einer Mahlzeit (siehe Tabelle 1).

Zur Dosis von 6,5 mg/kg des Granulats liegen nur begrenzte klinische Daten vor. Deshalb ist eine engmaschige Überwachung der Wirksamkeit und Sicherheit erforderlich.

**Tabelle 1:  
Dosierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren**

Körpergewicht (kg)	Anzahl Messlöffel Granulat einmal täglich	Gesamtdosis (mg) Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
10 bis < 12	2	65
12 bis < 14	2,5	82
14 bis < 17	3	98
17 bis < 19	3,5	114
19 bis < 22	4	131
22 bis < 24	4,5	147
24 bis < 27	5	163
27 bis < 29	5,5	180
29 bis < 32	6	196
32 bis < 34	6,5	212
34 bis < 35	7	229
≥ 35	7,5	245

Viread ist zur Behandlung von HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 17 kg bis < 35 kg, für die eine feste Darreichungsform geeignet ist, auch als Filmtablette zu 123 mg, 163 mg oder 204 mg erhältlich. Siehe dazu die Fachinformationen (Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels) dieser Arzneimittel.

Viread ist zur Behandlung der HIV-1-Infektion und der chronischen Hepatitis B bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren

und einem Gewicht ≥ 35 kg auch als Filmtablette zu 245 mg erhältlich.

**Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Gewicht ≥ 35 kg:** Die empfohlene Dosis Viread für die Behandlung von HIV oder chronischer Hepatitis B ist 245 mg Tenofoviridisoproxil, entsprechend 7,5 Messlöffeln Granulat, einmal täglich, zu einer Mahlzeit eingenommen.

Viread ist zur Behandlung der HIV-1-Infektion und der chronischen Hepatitis B bei Erwachsenen auch als Filmtablette zu 245 mg erhältlich.

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

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

#### **Versäumte Dosis**

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

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

#### **Besondere Patientengruppen**

##### **Ältere Patienten**

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

##### **Nierenfunktionsstörung**

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

# Viread® 33 mg/g Granulat



## Erwachsene

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei erwachsenen Patienten mit mittelgradiger und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) vor. Daten zum Langzeit-Sicherheitsprofil bei leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) wurden nicht evaluiert. Tenofoviridisoproxilfumarat sollte deshalb bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko überwiegt. Es wird empfohlen, die Dosis von Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 33 mg/g Granulat bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min anzupassen.

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

Begrenzte Daten aus klinischen Studien unterstützen die einmal tägliche Dosierung von 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat), entsprechend 7,5 Messlöffeln Granulat, bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung.

Es wird empfohlen, die tägliche Dosis von Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 33 mg/g Granulat bei Patienten mit mittelgradiger (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) oder schwerer (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung anzupassen. Diese Empfehlung basiert auf der Modellierung von pharmakokinetischen Daten nach Einmalgabe bei HIV-negativen und nicht-HBV-infizierten Probanden mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz mit Hämodialyse-Pflichtigkeit. Diese pharmakokinetischen Modelldaten wurden nicht durch Daten aus klinischen Studien bestätigt. Deshalb sollten bei diesen Patienten das klinische Ansprechen auf die Behandlung sowie die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Es werden 132 mg (4 Messlöffel) Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 33 mg/g Granulat einmal täglich empfohlen.

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

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 20–29 ml/min: Es werden 65 mg (2 Messlöffel) Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 33 mg/g Granulat einmal täglich empfohlen.

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 10–19 ml/min: Es werden 33 mg (1 Messlöffel) Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 33 mg/g Granulat einmal täglich empfohlen.

Hämodialysepflichtige Patienten: 16,5 mg (0,5 Messlöffel) Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 33 mg/g Granulat, können im Anschluss an jede vierstündige Hämodialyse-Sitzung angewendet werden.

Diese Anpassungen der Dosierung beruhen nicht auf Daten aus klinischen Studien. Deshalb müssen das klinische Ansprechen und die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

## Pädiatrische Patienten

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

## Leberfunktionsstörung

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

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

## Kinder und Jugendliche

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

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

## Art der Anwendung

Viread Granulat ist mit dem beiliegenden Messlöffel abzumessen. Ein gestrichener Messlöffel enthält 1 g Granulat mit 33 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat). Viread Granulat sollte in einem Behälter mit einem weichen Nahrungsmittel, das nicht gekaut werden muss, wie z. B. Joghurt, Apfelmus oder Babynahrung, gemischt werden. Für einen gestrichenen Messlöffel Granulat ist ein Esslöffel (15 ml) weiche Nahrung erforderlich. Die gesamte Mischung sollte sofort eingenommen werden. Viread Granulat darf nicht mit Flüssigkeiten gemischt werden.

Viread sollte einmal täglich zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

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

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Allgemein

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

### HIV-1

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

## Chronische Hepatitis B

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

## Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

- Viread darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxilfumarat enthalten.
- Viread darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition von Didanosin um 40–60 %, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.5). Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4-Zellzahl assoziiert: Diese ist möglicherweise durch eine intrazelluläre Interaktion verursacht, die zu einem Anstieg an phosphoryliertem (d.h. aktivem) Didanosin führte. Wurde eine auf 250 mg verringerte Dosis von Didanosin gleichzeitig mit Tenofoviridisoproxilfumarat zur Behandlung der HIV-1-Infektion angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen berichtet.

## Dreifach-Therapie mit Nukleosiden/Nukleotiden

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

## Wirkung auf die Nieren und Knochen bei Erwachsenen

### Wirkung auf die Nieren

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

### Überwachung der Nierenfunktion

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

**Behandlung bei bestehender Nierenerkrankung**

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

**Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln und Risiko der Nierentoxizität**

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel (z.B. Aminoglycoside, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2) sollte die Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat vermieden werden. Ist die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, sollte die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.

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

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

Tenofoviridisoproxilfumarat wurde klinisch nicht bei Patienten untersucht, die Arzneimittel erhielten, welche über denselben renalen Stoffwechselweg, einschließlich der Transportproteine *human organic anion transporter* (hOAT) 1 und 3 oder MRP 4, sezerniert werden (z.B. Cidofovir, ein bekanntermaßen nephrotoxisches Arzneimittel). Diese renalen Transportproteine könnten für die tubuläre Sekretion und teilweise

für die renale Ausscheidung von Tenofovir und Cidofovir verantwortlich sein. Infolgedessen könnte sich die Pharmakokinetik dieser Arzneimittel, welche über denselben renalen Stoffwechselweg, einschließlich der Transportproteine hOAT 1 und 3 oder MRP 4, sezerniert werden verändern, wenn sie zusammen angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen, es sei denn, sie ist unbedingt notwendig. In letzterem Fall sollte aber die Nierenfunktion wöchentlich überprüft werden (siehe Abschnitt 4.5).

**Nierenfunktionsstörung**

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

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

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor. Tenofoviridisoproxilfumarat sollte deshalb nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko überwiegt. Bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $< 50$  ml/min) muss die tägliche Dosis angepasst werden und die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

**Wirkung auf die Knochen**

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

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

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

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

**Wirkung auf die Nieren und Knochen bei Kindern und Jugendlichen**

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

**Wirkung auf die Nieren**

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

**Überwachung der Nierenfunktion**

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

**Behandlung bei bestehender Nierenerkrankung**

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

**Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln und Risiko der Nierentoxizität**

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

**Nierenfunktionsstörung**

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

**Wirkung auf die Knochen**

Viread kann eine Verminderung der BMD verursachen. Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit Tenofoviridisoproxilfumarat auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige



# Viread® 33 mg/g Granulat



tige Fraktur-Risiko sind zur Zeit nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

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

## Lebererkrankung

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

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

## Exazerbationen der Hepatitis

**Entzündungsschübe während der Behandlung:** Spontane Exazerbationen bei chronischer Hepatitis B sind relativ häufig und durch einen vorübergehenden Anstieg des Serumspiegels der Alaninaminotransferase (ALT) charakterisiert. Nach Beginn einer antiviralen Therapie kann der ALT-Spiegel bei manchen Patienten ansteigen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung waren die erhöhten ALT-Spiegel im Serum im Allgemeinen nicht von einem Anstieg der Bilirubin-konzentrationen im Serum oder einer Dekompensation begleitet. Patienten mit Leberzirrhose tragen ein höheres Risiko für eine Dekompensation nach einer Hepatitis-Exazerbation und sollten deshalb während der Therapie engmaschig überwacht werden.

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

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

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

**Koinfektion mit HIV-1 und Hepatitis B:** Wegen des Risikos einer Resistenzentwick-

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

## Gewicht und metabolische Parameter

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

## Mitochondriale Dysfunktion

Für Nukleosid- und Nukleotid-Analoga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten unerwünschten Ereignisse waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind meistens vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotid-Analoga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und soll im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

## Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale

opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

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

## Osteonekrose

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

## Ältere Patienten

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

Viread Granulat enthält Mannitol, das eine leicht abführende Wirkung haben kann.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

## Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Viread darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxilfumarat enthalten.

Viread darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

## Didanosin

Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 2 auf Seite 5).

## Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden

Da Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, kann die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Tenofovirdisoproxilfumarat und anderen Arzneimitteln

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

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

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. aber nicht ausschließlich Aminoglykosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2 sollte die

Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

#### Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Tenofovirdisoproxilfumarat und Proteasehemmern sowie anderen antiretroviralen Arzneimitteln als Proteasehemmern sind in Tabelle 2 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet,

„↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „b. i. d.“ zweimal täglich und „q. d.“ einmal täglich.

#### Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

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

# Viread® 33 mg/g Granulat



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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300–1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Tenofoviridisoproxilfumarat hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Falls notwendig kann eine Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

### Stillzeit

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

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

### Fertilität

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

**HIV-1 und Hepatitis B:** Bei mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Patienten wurden in seltenen Fällen Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und proximale renale Tubulopathie (einschließlich Fanconi Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Viread behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

**HIV-1:** Bei etwa einem Drittel der Patienten sind nach einer Kombinationsbehandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen antiretroviralen Wirkstoffen Nebenwirkungen zu erwarten. Bei diesen Nebenwirkungen handelt es sich meist um leichte bis mittelgradige gastrointestinale Beschwerden. Ungefähr 1 % der mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten erwachsenen

Patienten beendete die Behandlung aufgrund von Magen-Darm-Beschwerden.

Die gleichzeitige Anwendung von Viread und Didanosin wird nicht empfohlen, da dies zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

**Hepatitis B:** Bei etwa einem Viertel der Patienten sind nach einer Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat Nebenwirkungen zu erwarten, die meisten davon in leichter Ausprägung. In klinischen Studien an HBV-infizierten Patienten war die am häufigsten auftretende Nebenwirkung von Tenofoviridisoproxilfumarat Übelkeit (5,4 %).

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

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Nebenwirkungen von Tenofoviridisoproxilfumarat basiert auf Sicherheitsdaten aus klinischen Studien sowie auf Erkenntnissen seit der Markteinführung. Sämtliche Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 gezeigt.

**Klinische Studien zu HIV-1:** Die Beurteilung der Nebenwirkungen aus klinischen Studiendaten zu HIV-1 basiert auf Erfahrungen aus zwei Studien mit 653 vorbehandel-

**Tabelle 3: Nebenwirkungen im tabellarischen Überblick, die gemäß den Erfahrungen aus klinischen Studien und den Erkenntnissen seit der Markteinführung mit Tenofoviridisoproxilfumarat in Zusammenhang stehen**

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

<sup>1</sup> Diese Nebenwirkung kann infolge einer proximalen renalen Tubulopathie auftreten. Liegt diese Erkrankung nicht vor, wird Tenofoviridisoproxilfumarat nicht als Ursache betrachtet.

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



ten erwachsenen Patienten und einer doppelblinden kontrollierten Vergleichsstudie mit 600 nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten. Die vorbehandelten Patienten wurden 24 Wochen mit Tenofoviridisoproxilfumarat ( $n = 443$ ) oder mit Placebo ( $n = 210$ ) jeweils in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln behandelt. Die nicht vorbehandelten Patienten erhielten 144 Wochen lang Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) ( $n = 299$ ) oder Stavudin ( $n = 301$ ) in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz.

**Klinische Studien zu Hepatitis B:** Die Beurteilung der Nebenwirkungen aus klinischen Studiendaten zu HBV basiert vorwiegend auf Erfahrungen aus zwei doppelblinden kontrollierten Vergleichsstudien mit 641 erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B und kompensierter Lebererkrankung, die 48 Wochen lang einmal täglich mit Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) ( $n = 426$ ) oder mit Adefovirdipivoxil 10 mg ( $n = 215$ ) behandelt wurden. Die Nebenwirkungen, die während der Weiterbehandlung über 384 Wochen beobachtet wurden, waren konsistent mit dem Sicherheitsprofil von Tenofoviridisoproxilfumarat. Im Anschluss an einen anfänglichen Rückgang um ungefähr  $-4,9$  ml/min (nach der Cockcroft-Gault-Formel) bzw.  $-3,9$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> (nach der MDRD-Formel [modification of diet in renal disease]) nach den ersten 4 Behandlungswochen betrug die Rate der jährlichen Verschlechterung der Nierenfunktion nach Studienbeginn bei Patienten unter Tenofoviridisoproxilfumarat  $-1,41$  ml/min pro Jahr (nach der Cockcroft-Gault-Formel) bzw.  $-0,74$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> pro Jahr (nach der MDRD-Formel).

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

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

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

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

**Patienten mit Lamivudin-resistenter chronischer Hepatitis B:** In einer randomisierten, doppelblinden Studie (GS-US-174-0121), in der 280 Lamivudin-resistente Patienten über 96 Wochen mit Tenofoviridisoproxilfumarat ( $n = 141$ ) oder Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat ( $n = 139$ ) behandelt wurden, zeigten sich keine neuen Nebenwirkungen von Tenofoviridisoproxilfumarat.

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

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### **HIV-1 und Hepatitis B: Nierenfunktionsstörungen**

Da Viread Nierenschäden hervorrufen kann, wird die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 *Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil*). In der Regel klang eine proximale renale Tubulopathie nach dem Absetzen von Tenofoviridisoproxilfumarat ab oder verbesserte sich. Allerdings verbesserte sich bei einigen Patienten trotz des Absetzens von Tenofoviridisoproxilfumarat die verringerte Kreatinin-Clearance nicht wieder vollständig. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung (beispielsweise Patienten mit schon bestehenden Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel erhalten) besteht ein erhöhtes Risiko, dass es bei ihnen trotz des Absetzens von Tenofoviridisoproxilfumarat zu einer unvollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt (siehe Abschnitt 4.4).

##### **HIV-1:**

##### **Wechselwirkungen mit Didanosin**

Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin wird nicht empfohlen, da dies zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40–60 % führt, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.5). Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet.

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

##### **Immun-Reaktivierungs-Syndrom**

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

##### **Osteonekrose**

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

##### **Hepatitis B:**

##### **Hepatitis-Exazerbationen während der Behandlung**

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

##### **Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung**

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

##### Kinder und Jugendliche

##### **HIV-1**

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf zwei randomisierten Studien (GS-US-104-0321 und GS-US-104-0352) bei 184 HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten (im Alter von 2 bis  $< 18$  Jahren), die über 48 Wochen eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat ( $n = 93$ ) oder Placebo/einem aktiven Vergleichsarzneimittel ( $n = 91$ ) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). Die Nebenwirkungen, die bei den mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten pädiatrischen Patienten beobachtet wurden, waren mit denen vergleichbar, die in klinischen Studien zu Tenofoviridisoproxilfumarat bei Erwachsenen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8 *Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen* und 5.1).

# Viread® 33 mg/g Granulat



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

In der Studie GS-US-104-0352 brachen 4 von 89 pädiatrischen Patienten, die mit Tenofovir-disoproxilfumarat behandelt wurden (mediane Exposition gegenüber Tenofovir-disoproxilfumarat: 312 Wochen), die Studie aufgrund von Nebenwirkungen, die mit einer proximalen renalen Tubulopathie zu vereinbaren waren, ab. Sieben Patienten hatten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zwischen 70 und 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Darunter waren zwei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Abnahme der geschätzten GFR, die sich nach dem Absetzen von Tenofovir-disoproxilfumarat verbesserte.

## Chronische Hepatitis B

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

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

## Sonstige besondere Patientengruppe(n)

### Ältere Patienten

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

### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

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

### Behandlung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Tenofovir-disoproxilfumarat ist das Fumaratsalz des Prodrug Tenofovir-disoproxil. Tenofovir-disoproxil wird resorbiert und in den wirksamen Bestandteil Tenofovir, ein Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid)-Analogon, umgewandelt. Tenofovir wird dann durch konstitutiv exprimierte zelluläre Enzyme über zwei Phosphorylierungsreaktionen in den aktiven Metaboliten Tenofovir-diphosphat, ein obligatorisch den Kettenabbruch induzierendes Molekül umgewandelt. Tenofovir-diphosphat hat eine intrazelluläre Halbwertszeit von 10 Stunden in aktivierten und von 50 Stunden in ruhenden Monozyten im peripheren Blut (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMCs). Tenofovir-diphosphat inhibiert die HIV-Reverse Transkriptase und die HBV-Polymerase durch direkte Bindungskonkurrenz mit dem natürlichen Desoxyribonukleotid-Substrat und – nach Einbau in die DNA – durch DNA-Kettenabbruch. Tenofovir-diphosphat ist ein schwacher Hemmer der zellulären Polymerasen  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ . Bei Konzentrationen von bis zu 300  $\mu$ mol/l hat Tenofovir in *In-vitro*-Tests auch keine Wirkung auf die Synthese von mitochondrialer DNA oder die Milchsäureproduktion gezeigt.

### HIV-Daten

**Antivirale HIV-Aktivität in vitro:** Die 50%ige Hemmkonzentration ( $EC_{50}$ ) von

Tenofovir für den HIV-1<sub>IIIB</sub>-Laborstamm vom Wildtyp beträgt in lymphatischen Zell-Linien 1–6  $\mu$ mol/l und für primäre HIV-1-Isolate vom Subtyp B in PBMCs 1,1  $\mu$ mol/l. Tenofovir ist auch aktiv gegen die HIV-1-Subtypen A, C, D, E, F, G und O sowie gegen HIV<sub>BAL</sub> in primären Monozyten/Makrophagen. *In vitro* wirkt Tenofovir gegen HIV-2 ( $EC_{50}$  von 4,9  $\mu$ mol/l bei MT-4-Zellen).

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

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

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

In der Studie GS-99-907 wurden 550 vorbehandelte erwachsene Patienten 24 Wochen lang mit Placebo oder mit 245 mg Tenofovir-disoproxil (als Fumarat) behandelt. Bei Studienbeginn betrug die mittlere CD4-Zellzahl 427 Zellen/mm<sup>3</sup>, die mittlere Plasma-HIV-1-RNA 3,4 log<sub>10</sub> Kopien/ml (wobei 78 % der Patienten eine Viruslast von < 5.000 Kopien/ml hatten) und die mittlere Dauer der vorherigen HIV-Behandlung 5,4 Jahre. Die Genotypisierung der HIV-Isolate, die bei Studienbeginn an 253 Patienten durchgeführt wurde, ergab für 94 % der Patienten HIV-1-Resistenzmutationen, die mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren assoziiert sind, 58 % der Patienten hatten Proteaseinhibitor-assoziierte Mutationen und 48 % hatten Mutationen im Zusammenhang mit nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren.

In Woche 24 betrugen die zeitlich gewichteten Durchschnittswerte für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert, gemessen in log<sub>10</sub> (DAVG<sub>24</sub>-Werte) für die HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen, bei Placeboempfängern –0,03 log<sub>10</sub> Kopien/ml und bei der Gruppe mit 245 mg Tenofovir-disoproxil (als Fumarat) –0,61 log<sub>10</sub> Kopien/ml.



ml ( $p < 0,0001$ ). Eine statistisch signifikante Differenz der CD4-Zellzahl zugunsten von 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) wurde in den zeitlich gewichteten Durchschnittswerten für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 (DAVG<sub>24</sub>) beobachtet (+13 Zellen/mm<sup>3</sup> bei 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) versus -11 Zellen/mm<sup>3</sup> bei Placebo;  $p$ -Wert = 0,0008). Die antivirale Wirkung von Tenofoviridisoproxilfumarat hielt über 48 Wochen an (DAVG<sub>48</sub> betrug -0,57 log<sub>10</sub> Kopien/ml, der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA unter 400 Kopien/ml war 41 %, der unter 50 Kopien/ml 18 %). Acht (2 %) der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) behandelten Patienten entwickelten innerhalb der ersten 48 Wochen eine K65R-Mutation.

In der aktiv kontrollierten 144-Wochen-Phase der doppelblinden Studie GS-99-903 wurden Wirksamkeit und Sicherheit von 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) im Vergleich zu Stavudin, jeweils in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz, bei nicht antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten untersucht. Bei Studienbeginn betrug die mittlere CD4-Zellzahl 279 Zellen/mm<sup>3</sup>, die mittlere Plasma-HIV-1-RNA 4,91 log<sub>10</sub> Kopien/ml. 19 % der Patienten hatten eine symptomatische HIV-1-Infektion und 18 % hatten AIDS. Die Patienten wurden zu Beginn der Studie nach HIV-1-RNA und CD4-Zellzahl stratifiziert. 43 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von  $> 100.000$  Kopien/ml, und 39 % wiesen CD4-Zellzahlen von  $< 200$  Zellen/ml auf.

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

Nach 48 Behandlungswochen war die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für HIV-1-RNA und CD4-Zellzahl bei beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (-3,09 log<sub>10</sub> Kopien/ml und +169 Zellen/mm<sup>3</sup> in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) gegenüber -3,09 log<sub>10</sub> Kopien/ml und +167 Zellen/mm<sup>3</sup> in der Stavudin-Gruppe). Nach 144 Behandlungswochen blieb die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (-3,07 log<sub>10</sub> Kopien/ml und +263 Zellen/mm<sup>3</sup> in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) gegenüber -3,03 log<sub>10</sub> Kopien/ml und

+283 Zellen/mm<sup>3</sup> in der Stavudin-Gruppe). Das dauerhafte Ansprechen auf die Behandlung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) war unabhängig von den HIV-1-RNA-Werten und der CD4-Zahl bei Studienbeginn.

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

#### HBV-Daten

##### Antivirale Aktivität gegen HBV in vitro:

Die antivirale *In-vitro*-Aktivität von Tenofovir gegen HBV wurde mit Hilfe der Zelllinie HepG2.2.15 untersucht. Die EC<sub>50</sub>-Werte für Tenofovir lagen im Bereich von 0,14 bis 1,5 µmol/l, bei CC<sub>50</sub>-Werten (50 % zytotoxische Konzentration) von  $> 100$  µmol/l.

**Resistenzen:** Es wurden keine Mutationen identifiziert, die mit Resistenzen gegenüber Tenofoviridisoproxilfumarat assoziiert sind (siehe Klinische Wirksamkeit und Sicherheit). Bei Untersuchungen auf zellulärer Basis zeigten HBV-Stämme, die die Mutationen rtV173L, rtL180M und rtM204I/V aufwiesen, welche mit Resistenzen gegenüber Lamivudin und Telbivudin assoziiert sind, eine Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir, die dem 0,7- bis 3,4-fachen des Wertes des Wildtyp-Virus entsprach. HBV-Stämme, die die Mutationen rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V und rtM250V exprimierten, welche mit Resistenzen gegenüber Entecavir assoziiert sind, zeigten eine Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir, die dem 0,6- bis 6,9-fachen des Wertes des Wildtyp-Virus entsprach. HBV-Stämme, die die Adefovir-assoziierten Resistenzmutationen rtA181V und rtN236T aufwiesen, zeigten eine Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir, die dem 2,9- bis 10-fachen des Wertes des Wildtyp-Virus entsprach. Viren mit der Mutation rtI181T blieben gegenüber Tenofovir empfindlich mit EC<sub>50</sub>-Werten die beim 1,5-fachen des Wertes des Wildtyp-Virus lagen.

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Patienten, die bei Studienbeginn Resistenzmutationen gegen Lamivudin und/oder Adefoviridisoproxil aufwiesen. Ein Nutzen wurde auch anhand des histologischen Ansprechens bei kompensierten Patienten gezeigt.

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

Die 48 Wochen Daten von zwei randomisierten doppelblinden Phase-III-Studien, in denen Tenofoviridisoproxilfumarat mit Adefoviridisoproxil bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung verglichen wurde, sind in Tabelle 4 auf Seite 10 gezeigt. In Studie GS-US-174-0103 wurden 266 randomisierte HBeAg-positive Patienten behandelt, während in Studie GS-US-174-0102 375 HBeAg-negative und HBeAg-positiv randomisierte Patienten behandelt wurden.

In beiden Studien war Tenofoviridisoproxilfumarat bezüglich des primären Endpunkts zur Wirksamkeit „vollständiges Ansprechen“ (definiert als HBV-DNA-Titer  $< 400$  Kopien/ml und Rückgang im Knodell Entzündungs-Score um mindestens zwei Punkte ohne Verschlechterung des Knodell-Fibrose-Scores) Adefoviridisoproxil signifikant überlegen. Die Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) war im Vergleich zur Behandlung mit 10 mg Adefoviridisoproxil auch mit einem signifikant höheren Anteil von Patienten mit HBV-DNA  $< 400$  Kopien/ml assoziiert. Beide Behandlungsarme zeigten in Woche 48 ähnliche Resultate bezüglich des histologischen Ansprechens (Rückgang des Knodell Entzündungs-Score um mindestens zwei Punkte ohne Verschlechterung des Knodell-Fibrose-Scores) (siehe Tabelle 4).

In Studie GS-US-174-0103 erreichte in Woche 48 im Tenofoviridisoproxil-Behandlungsarm im Vergleich zum Adefoviridisoproxil-Behandlungsarm ein signifikant höherer Anteil an Patienten normalisierte ALT-Werte und einen Verlust des HBsAg (siehe Tabelle 4).

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

Das Ansprechen auf die Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat war bei Patienten, die zu Beginn der Therapie mit Nukleosiden vorbehandelt ( $n = 51$ ) und nicht-vorbehandelt ( $n = 375$ ) waren, sowie bei Patienten mit normalen ALT-Werten ( $n = 21$ ) und erhöhten ALT-Werten ( $n = 405$ ) vergleichbar, wenn die beiden Studien GS-US-174-0102 und GS-US-174-0103 zusammen ausgewertet wurden. Von den 51 Patienten, die zuvor mit Nukleosiden behandelt worden waren, waren 49 mit Lamivudin behandelt worden. Von den Patienten, die zuvor mit Nukleosiden behandelt worden waren, sprachen 73 %, von den Patienten, die zuvor nicht mit Nukleosiden behandelt

# Viread® 33 mg/g Granulat



**Tabelle 4: Parameter für die Wirksamkeit bei kompensierten HBeAg-negativen und HBeAg-positiven Patienten in Woche 48**

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

\* p-Wert versus Adefovirdipivoxil < 0,05.

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

<sup>b</sup> Rückgang um mindestens zwei Punkte auf dem nekro-inflammatorischen Knodell-Score ohne Verschlechterung des Knodell-Fibrose-Scores.

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

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

n/a = not applicable (nicht zutreffend).

worden waren, 69 % vollständig an. Eine Reduktion der HBV-DNA-Werte auf < 400 Kopien/ml erreichten 90 % der Patienten, die mit Nukleosiden vorbehandelt worden waren, und 88 % der Patienten, die nicht mit Nukleosiden vorbehandelt worden waren. Alle Patienten mit normalen ALT-Werten zu Beginn der Therapie und 88 % der Patienten mit initial erhöhten ALT-Werten erreichten eine Reduktion der HBV-DNA-Werte auf < 400 Kopien/ml.

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

Nach der doppelblinden Behandlung über 48 Wochen in den Studien GS-US-174-0102 und GS-US-174-0103 (entweder Tenofovir-disoproxil 245 mg (als Fumarat) oder Adefovirdipivoxil 10 mg) konnten die Patienten ohne Unterbrechung auf eine nicht verblindete Tenofovir-disoproxilfumarat-Behandlung umgestellt werden. 77 % der Patienten in Studie GS-US-174-0102 und 61 % der Patienten in Studie GS-US-174-0103 setzten die Studie bis Woche 384 fort. In Woche 96, 144, 192, 240, 288 und 384 blieben die virologische Suppression sowie das biochemische und serologische Ansprechen unter der fortgesetzten Behandlung mit Tenofovir-disoproxilfumarat erhalten (siehe Tabelle 5 und 6 auf Seite 11).

Gepaarte Leberbiopsiedaten zu Studienbeginn und in Woche 240 waren für 331/489 Patienten, die in den Studien GS-US-174-0102 und GS-US-174-0103 in Woche 240 verblieben sind, verfügbar (siehe Tabelle 7 auf Seite 12). 95 % (225/237) der Patienten ohne Zirrhose zu Studienbeginn und 99 % (93/94) der Patienten mit Zirrhose zu Studienbeginn zeigten entweder keine Veränderung oder eine Verbesserung der Fibrose (Ishak-Fibrose-Score). Von den 94 Patienten mit Zirrhose zu Studienbeginn (Ishak-Fibrose-Score: 5–6) zeigten 26 % (24) keine Veränderung des Ishak-Fibrose-Scores, 72 % (68) zeigten eine Regression der Zirrhose bis Woche 240 mit einer Reduktion des Ishak-Fibrose-Scores um mindestens 2 Punkte.

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

In einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie über 48 Wochen mit Tenofovir-disoproxil 245 mg (als Fumarat) an mit Lamivudin vorbehandelten erwachsenen Patienten, die mit HIV-1 und chronischer Hepatitis B koinfiziert waren (Studie ACTG 5127), betrug der mittlere HBV-DNA-Wert im Serum bei Patienten im Tenofovir-Behandlungsarm zu Beginn der Therapie 9,45 log<sub>10</sub> Kopien/ml (n = 27). Die Behandlung mit Tenofovir-disoproxil 245 mg (als Fumarat) war mit einer mittleren Änderung

der HBV-DNA-Werte im Serum bei Patienten, für die 48 Wochen Daten vorlagen (n = 18), von -5,74 log<sub>10</sub> Kopien/ml gegenüber dem Ausgangswert assoziiert. Außerdem hatten 61 % der Patienten normale ALT-Werte in Woche 48.

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tenofovir-disoproxil 245 mg (als Fumarat) oder Tenofovir-disoproxil 245 mg (als Fumarat) plus 200 mg Emtricitabin wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie (Studie GS-US-174-0106) bei HBeAg-positiven und HBeAg-negativen erwachsenen Patienten untersucht, die unter der Behandlung mit Adefovirdipivoxil 10 mg über mehr als 24 Wochen eine persistierende Virämie (HBV-DNA ≥ 1.000 Kopien/ml) zeigten. Zu Beginn waren 57 % der zu Tenofovir-disoproxilfumarat randomisierten Patienten versus 60 % der zu Emtricitabin plus Tenofovir-disoproxilfumarat randomisierten Patienten mit Lamivudin vorbehandelt. Insgesamt führte die Behandlung mit Tenofovir-disoproxilfumarat in Woche 24 bei 66 % (35/53) der Patienten zu HBV-DNA-Titern < 400 Kopien/ml (< 69 I.E./ml) versus 69 % (36/52) der Patienten, die mit Emtricitabin plus Tenofovir-disoproxilfumarat behandelt wurden (p = 0,672). Außerdem hatten 55 % (29/53) der mit Tenofovir-disoproxilfumarat behandelten Patienten HBV-DNA-Werte unterhalb der Nachweisgrenze (< 169 Kopien/ml [< 29 I.E./ml]; Quantifizierungsgrenze des Roche Cobas TaqMan HBV-Tests) versus 60 % (31/52) der mit Emtricitabin plus Tenofovir-disoproxilfumarat behandelten Patienten (p = 0,504). Vergleiche zwischen den Gruppen bei Behandlung über 24 Wochen hinaus sind schwer zu interpretieren, da die Ärzte die Möglichkeit hatten, die Behandlung durch nicht verblindetes Emtricitabin plus Tenofovir-disoproxilfumarat zu intensivieren. Es laufen Langzeitstudien, um das Nutzen-/Risiko-Verhältnis der Doppeltherapie mit Emtricitabin plus Tenofovir-disoproxilfumarat bei HBV-monoinfizierten Patienten zu bestimmen.

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

Studie GS-US-174-0108 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofovir-disoproxilfumarat (n = 45), Emtricitabin plus Tenofovir-disoproxilfumarat (n = 45) und Entecavir (n = 22) bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung. In der Behandlungsgruppe mit Tenofovir-disoproxilfumarat wiesen die Patienten bei Studienbeginn einen mittleren CPT-Score von 7,2, mittlere HBV-DNA-Werte von 5,8 log<sub>10</sub> Kopien/ml und mittlere ALT-Werte im Serum von 61 U/l auf. 42 % (19/45) der Patienten wurden mindestens 6 Monate lang mit Lamivudin vorbehandelt, 20 % (9/45) der Patienten waren mit Adefovirdipivoxil vorbehandelt und 9 von 45 Patienten (20 %) wiesen bei Studienbeginn Resistenzmutationen gegen Lamivudin und/oder Adefovirdipivoxil auf. Die co-primären Endpunkte zur Sicherheit waren Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Er-

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

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

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

<sup>b</sup> 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung und anschließend 48 Wochen nicht verblindete Behandlung.

<sup>c</sup> 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 48 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung.

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

<sup>e</sup> 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung und anschließend 96 Wochen nicht verblindete Behandlung.

<sup>f</sup> 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 96 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung.

<sup>g</sup> 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung und anschließend 144 Wochen nicht verblindete Behandlung.

<sup>h</sup> 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 144 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung.

<sup>i</sup> 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung und anschließend 192 Wochen nicht verblindete Behandlung.

<sup>j</sup> 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 192 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung.

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

<sup>l</sup> 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung und anschließend 240 Wochen nicht verblindete Behandlung.

<sup>m</sup> 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 240 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung.

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

<sup>o</sup> 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung und anschließend 336 Wochen nicht verblindete Behandlung.

<sup>p</sup> 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 336 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung.

n/a=not applicable (nicht zutreffend).

**Tabelle 6: Parameter für die Wirksamkeit bei kompensierten HBeAg-positiven Patienten in Woche 96, 144, 192, 240, 288 und 384 der nicht verblindeten Behandlung**

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

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

<sup>b</sup> 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung und anschließend 48 Wochen nicht verblindete Behandlung.

<sup>c</sup> 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 48 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung.

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

<sup>e</sup> 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung und anschließend 96 Wochen nicht verblindete Behandlung.

<sup>f</sup> 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 96 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung.

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

<sup>h</sup> 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung und anschließend 144 Wochen nicht verblindete Behandlung.

<sup>i</sup> 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 144 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung.

<sup>j</sup> 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung und anschließend 192 Wochen nicht verblindete Behandlung.

<sup>k</sup> 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 192 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung.

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

<sup>m</sup> 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung und anschließend 240 Wochen nicht verblindete Behandlung.

<sup>n</sup> 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 240 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung.

<sup>o</sup> 48 Wochen doppelblinde Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung und anschließend 336 Wochen nicht verblindete Behandlung.

<sup>p</sup> 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend 336 Wochen nicht verblindete Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung.



# Viread® 33 mg/g Granulat



**Tabelle 7: Histologisches Ansprechen (%) bei kompensierten HBeAg-negativen und HBeAg-positiven Patienten in Woche 240 im Vergleich zu Studienbeginn**

	Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)		Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)	
	Tenofovir-disoproxil 245 mg (als Fumarat)  n = 250 <sup>c</sup>	Adefovirdipivoxil 10 mg Umstellung auf Tenofovir-disoproxil 245 mg (als Fumarat) n = 125 <sup>d</sup>	Tenofovir-disoproxil 245 mg (als Fumarat)  n = 176 <sup>c</sup>	Adefovirdipivoxil 10 mg Umstellung auf Tenofovir-disoproxil 245 mg (als Fumarat) n = 90 <sup>d</sup>
Histologisches Ansprechen <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

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

<sup>b</sup> Rückgang um mindestens zwei Punkte auf dem nekro-inflammatorischen Knodell-Score ohne Verschlechterung des Knodell-Fibrose-Scores.

<sup>c</sup> 48 Wochen doppelblinde Tenofovir-disoproxilfumarat-Behandlung und anschließend bis zu 192 Wochen nicht verblindete Behandlung.

<sup>d</sup> 48 Wochen doppelblinde Adefovirdipivoxil-Behandlung und anschließend bis zu 192 Wochen nicht verblindete Tenofovir-disoproxilfumarat-Behandlung.

**Tabelle 8: Parameter zur Sicherheit und Wirksamkeit bei dekompensierten Patienten nach Woche 48**

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

<sup>a</sup> p-Wert des Vergleichs der kombinierten Tenofovir-Gruppen versus der Entecavir-Gruppe = 0,622,

<sup>b</sup> p-Wert des Vergleichs der kombinierten Tenofovir-Gruppen versus der Entecavir-Gruppe = 1,000.

eignisses sowie ein bestätigter Anstieg des Serumkreatinins um ≥ 0,5 mg/dl oder ein bestätigter Serumphosphatspiegel < 2 mg/dl.

Von den Patienten mit CPT-Scores ≤ 9 erreichten nach 48-wöchiger Behandlung 74 % (29/39) aus der Tenofovir-disoproxil-

fumarat-Gruppe und 94 % (33/35) aus der Gruppe mit Emtricitabin plus Tenofovir-disoproxilfumarat HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml.

Insgesamt sind die aus dieser Studie gewonnenen Daten zu begrenzt, um endgültig-

ge Schlussfolgerungen zum Vergleich von Emtricitabin plus Tenofovir-disoproxilfumarat versus Tenofovir-disoproxilfumarat zu ziehen (siehe Tabelle 8).

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

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

## Erfahrungen bei Patienten mit Lamivudin-resistentem HBV zu Woche 96 (GS-US-174-0121)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 245 mg Tenofovir-disoproxil (als Fumarat) wurde in einer randomisierten, doppelblinden Studie (GS-US-174-0121) bei HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten (n = 280) mit einer kompensierten Lebererkrankung, einer Virämie (HBV-DNA ≥ 1.000 I.E./ml) und einer nachgewiesenen genotypischen Resistenz gegenüber Lamivudin (rtM204I/V +/- rtL180M) untersucht. Nur fünf Patienten hatten zu Studienbeginn Adefovir-assoziierte Resistenzmutationen. 141 erwachsene Patienten wurden zum Behandlungsarm Tenofovir-disoproxilfumarat randomisiert und 139 zum Behandlungsarm Emtricitabin plus Tenofovir-disoproxilfumarat. Demographisch waren beide Behandlungsarme zu Studienbeginn ähnlich: 52,5 % der Patienten waren jeweils HBeAg-negativ, 47,5 % HBeAg-positiv, hatten einen mittleren HBV-DNA-Wert von 6,5 log<sub>10</sub> Kopien/ml und mittlere ALT-Werte von 79 U/l.

Nach 96 Wochen Behandlung hatten 126 von 141 Patienten (89 %), die zum Behandlungsarm Tenofovir-disoproxilfumarat randomisiert waren, einen HBV-DNA-Wert von < 400 Kopien/ml und 49 von 79 Patienten (62 %) eine Normalisierung der ALT-Werte. Nach 96 Wochen Behandlung mit Emtricitabin plus Tenofovir-disoproxilfumarat hatten 120 von 139 Patienten (86 %) einen HBV-DNA-Wert von < 400 Kopien/ml und 52 von 83 Patienten (63 %) eine Normalisierung der ALT-Werte. Bei den HBeAg-positiven Patienten, die zum Behandlungsarm Tenofovir-disoproxilfumarat randomisiert waren, zeigten 10 von 65 Patienten (15 %) einen HBeAg-Verlust, 7 von 65 Patienten (11 %) zeigten bis Woche 96 eine anti-HBe-Serokonversion. Bei den HBeAg-positiven Patienten, die zum Behandlungsarm Emtricitabin plus Tenofovir-disoproxilfumarat randomisiert waren, zeigten 9 von 68 Patienten (13 %) einen HBeAg-Verlust, 7 von 68 Patienten (10 %) zeigten bis Woche 96 eine anti-HBe-Serokonversion. Keiner der Patienten, die zum Behandlungsarm Tenofovir-disoproxilfumarat randomisiert waren, zeigte einen HBsAg-Verlust oder eine Serokonversion zu anti-HBs. Ein Patient, der zum Behandlungsarm Emtricitabin plus Tenofovir-disoproxilfumarat randomisiert war, zeigte einen HBsAg-Verlust.

## Klinische Resistenz

426 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 250) und HBeAg-positiv (GS-US-

174-0103, n = 176) Patienten, die initial zur doppelblinden Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung randomisiert und dann auf eine nicht verblindete Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung umgestellt wurden, wurden auf genotypische Veränderungen der HBV-Polymerase gegenüber dem Ausgangswert untersucht. Eine genotypische Untersuchung wurde bei allen Patienten durchgeführt, die HBV-DNA-Werte > 400 Kopien/ml in Woche 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) und 384 (n = 2) unter Tenofoviridisoproxilfumarat-Monotherapie hatten. Es zeigte sich, dass sich keine Mutationen entwickelten, die mit einer Resistenz gegenüber Tenofoviridisoproxilfumarat assoziiert sind.

215 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 125) und HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 90) Patienten, die initial zur doppelblinden Adefovirdipivoxil-Behandlung randomisiert und dann auf eine nicht verblindete Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlung umgestellt wurden, wurden auf genotypische Veränderungen der HBV-Polymerase gegenüber dem Ausgangswert untersucht. Eine genotypische Untersuchung wurde bei allen Patienten durchgeführt, die HBV-DNA-Werte > 400 Kopien/ml in Woche 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) und 384 (n = 2) unter Tenofoviridisoproxilfumarat-Monotherapie hatten. Es zeigte sich, dass sich keine Mutationen entwickelten, die mit einer Resistenz gegenüber Tenofoviridisoproxilfumarat assoziiert sind.

In der Studie GS-US-174-0108 erhielten 45 Patienten (einschließlich 9 Patienten mit Resistenzmutationen gegen Lamivudin und/oder Adefovirdipivoxil bei Studienbeginn) bis zu 168 Wochen lang Tenofoviridisoproxilfumarat. Genotypisierungsdaten von gepaarten HBV-Isolaten zu Studienbeginn und unter Behandlung lagen für 6/8 Patienten mit HBV-DNA-Werten > 400 Kopien/ml zu Woche 48 vor. In diesen Isolaten wurde kein Aminosäureaustausch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Tenofoviridisoproxilfumarat identifiziert. Bei 5 Patienten im Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlungsarm wurden nach Woche 48 genotypische Analysen durchgeführt. Bei keinem der Patienten wurde ein Aminosäureaustausch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Tenofoviridisoproxilfumarat identifiziert.

In Studie GS-US-174-0121 erhielten 141 Patienten mit Resistenzmutationen gegen Lamivudin bei Studienbeginn bis zu 96 Wochen Tenofoviridisoproxilfumarat. Genotypisierungsdaten von gepaarten HBV-Isolaten zu Studienbeginn und unter Behandlung lagen für 6 von 9 der Patienten mit HBV-DNA-Werten von > 400 Kopien/ml zum letzten Zeitpunkt unter Tenofoviridisoproxilfumarat vor. In diesen Isolaten wurde kein Aminosäureaustausch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Tenofoviridisoproxilfumarat identifiziert.

In einer pädiatrischen Studie (GS-US-174-0115) erhielten 52 Patienten (einschließlich 6 Patienten mit Resistenzmutationen gegen Lamivudin bei Studienbeginn) bis zu 72 Wochen lang Tenofoviridisoproxil-

fumarat. Bei allen Patienten mit HBV-DNA-Werten > 400 Kopien/ml in Woche 48 (n = 6) und Woche 72 (n = 5) wurde eine Genotypisierung durchgeführt. In diesen Isolaten wurde kein Aminosäureaustausch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Tenofoviridisoproxilfumarat identifiziert.

#### Kinder und Jugendliche

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

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

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

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei den Patienten, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat oder Stavudin/Zidovudin erhielten, betrug der durchschnittliche BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule zu Studienbeginn -1,034 bzw. -0,498 und der durchschnittliche Ganzkörper-BMD Z-Score -0,471 bzw. -0,386. Die durchschnittliche Änderung in Woche 48 (Ende der randomisierten Phase) betrug für den BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe 0,032 bzw. 0,087 in der Stavudin/Zidovudin-Gruppe und für den Ganzkörper-BMD Z-Score -0,184 bzw. -0,027. Die mittlere Knochenzunahme an der Lendenwirbelsäule war in Woche 48 zwischen der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und der Stavudin/Zidovudin-Gruppe ähnlich. Die Gesamtknochenzunahme war in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe geringer als in der Gruppe, die mit Stavudin oder Zidovudin behandelt worden war. Ein Patient der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und keiner der mit Stavudin oder Zidovudin behandelten Patienten wies in Woche 48 eine signifikante (> 4 %) Abnahme der BMD an der Lendenwirbelsäule auf. Bei den 64 Patienten, die 96 Wochen lang Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten, nahm der BMD Z-Score an der Lendenwirbelsäule um -0,012 und der Ganzkörper-BMD Z-Score um -0,338 ab. Die BMD Z-Scores wurden nicht nach Körpergröße und -gewicht adjustiert.

In der Studie GS-US-104-0352 brachen 4 von 89 pädiatrischen Patienten, die mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, die mit einer proximalen renalen Tubulopathie zu vereinbaren waren (mediane Exposition gegenüber Tenofoviridisoproxilfumarat: 104 Wochen).

**Chronische Hepatitis B:** In Studie GS-US-174-0115 wurden 106 HBeAg-negative und HBeAg-positive Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer HBV-Infektion (HBV-DNA-Werte  $\geq 10^5$  Kopien/ml, erhöhte Serum-ALT [ $\geq 2$ -facher Anstieg gegenüber dem oberen Normalwert] oder von erhöhter Serum-ALT-Spiegel in den letzten 24 Monaten) mit Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) (n = 52) oder Placebo (n = 54) über 72 Wochen behandelt. Die Patienten durften nicht mit Tenofoviridisoproxilfumarat vorbehandelt worden sein, durften aber Basistherapien mit Interferon (> 6 Monate vor Screening) oder jede andere orale nukleosidische/nukleotidische HBV-Therapie mit Ausnahmen von Tenofoviridisoproxilfumarat (> 16 Wochen vor Screening) erhalten haben. In Woche 72 zeigten insgesamt 88 % (46/52) der Patienten in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und 0 % (0/54) der Patienten in der Placebo-Gruppe HBV-DNA-Werte < 400 Kopien/ml. Bei 74 % (26/35) der Patienten in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe normalisierten sich die ALT-Werte in Woche 72, verglichen mit 31 % (13/42) in der Placebo-Gruppe. Patienten, die nicht mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren (n = 20), sprachen auf die Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat gleichwertig an wie Patienten, die mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden

# Viread® 33 mg/g Granulat



waren ( $n = 32$ ), einschließlich Patienten mit Resistenzen gegenüber Lamivudin ( $n = 6$ ). 95 % der Patienten, die nicht mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren, 84 % der Patienten, die mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren, und 83 % der Patienten mit Resistenzen gegenüber Lamivudin zeigten in Woche 72 HBV-DNA-Werte  $< 400$  Kopien/ml. Einunddreißig der 32 Patienten, die mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren, hatten eine Vorbehandlung mit Lamivudin erhalten. In Woche 72 hatten 96 % (27/28) der immunaktiven Patienten (HBV-DNA-Werte  $\geq 10^5$  Kopien/ml, Serum-ALT  $> 1,5$ -facher Anstieg gegenüber dem oberen Normalwert) in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und 0 % (0/32) der Patienten in der Placebo-Gruppe HBV-DNA-Werte  $< 400$  Kopien/ml. 75 % (21/28) der immunaktiven Patienten in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe hatten zu Woche 72 normale ALT-Werte verglichen mit 34 % (11/32) in der Placebo-Gruppe.

Kein Patient erreichte eine 6%ige Verringerung der BMD der Lendenwirbelsäule als primären Endpunkt zur Sicherheit. Bei den Patienten, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat oder Placebo erhielten, betrug der durchschnittliche BMD Z-Score (SD) der Lendenwirbelsäule zu Studienbeginn  $-0,43$  (0,764) bzw.  $-0,28$  (0,813) und der durchschnittliche Ganzkörper-BMD Z-Score  $-0,20$  (1,126) bzw.  $-0,26$  (0,878). Die durchschnittliche Änderung (SD) für den BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule vom Studienbeginn an bis zu Woche 72 betrug bei Patienten, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten,  $-0,05$  (0,310) und  $0,07$  (0,377) bei Patienten, die Placebo erhielten. Die durchschnittliche Änderung für den Ganzkörper-BMD Z-Score betrug bei Patienten, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten,  $-0,15$  (0,379) und  $0,06$  (0,361) bei Patienten, die Placebo erhielten. Die BMD Z-Scores wurden nicht nach Körpergröße und -gewicht adjustiert. Der durchschnittliche prozentuale Anstieg der Ganzkörper-BMD oder der BMD der Lendenwirbelsäule vom Studienbeginn an bis zu Woche 72 betrug bei Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten, 2,84 % bzw. 4,95 %. Verglichen mit den Patienten, die Placebo erhielten, waren diese mittleren prozentualen Anstiege der Ganzkörper-BMD oder der BMD der Lendenwirbelsäule um 2,53 % bzw. 3,19 % geringer. Drei Patienten in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und 2 Patienten in der Placebo-Gruppe zeigten eine Verringerung der BMD der Wirbelsäule um  $> 4$  %.

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

### Resorption

Nach oraler Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat an HIV-infizierten Patienten wird Tenofoviridisoproxilfumarat schnell resorbiert und in Tenofovir umgewandelt. Nahmen HIV-infizierte Patienten mehrfache Dosen Tenofoviridisoproxilfumarat zu einer Mahlzeit ein, bewirkte dies im Durchschnitt (% Variationskoeffizient) für Tenofovir einen  $C_{\max}$ -Wert von 326 (36,6 %) ng/ml, eine AUC von 3.324 (41,2 %) ng · h/ml und einen  $C_{\min}$ -Wert von 64,4 (39,4 %) ng/ml. Die maximale Serumkonzentration von Tenofovir wird bei Einnahme auf nüchternen Magen innerhalb einer Stunde erreicht, bei Einnahme mit Nahrungsmitteln innerhalb von zwei Stunden. Die orale Bioverfügbarkeit von Tenofovir aus Tenofoviridisoproxilfumarat bei nüchternen Patienten betrug ca. 25 %. Bei Einnahme von Tenofoviridisoproxilfumarat mit einer fettreichen Mahlzeit erhöhte sich die orale Bioverfügbarkeit: die AUC von Tenofovir stieg dabei um circa 40 %, der  $C_{\max}$ -Wert um etwa 14 %. Nach Gabe der ersten Dosis Tenofoviridisoproxilfumarat lag der Medianwert für  $C_{\max}$  im Serum zwischen 213 und 375 ng/ml. Die Einnahme von Tenofoviridisoproxilfumarat mit einer leichten Mahlzeit wirkte sich hingegen nicht signifikant auf die Pharmakokinetik von Tenofovir aus.

### Verteilung

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

### Biotransformation

*In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass weder Tenofoviridisoproxilfumarat noch Tenofovir Substrate für CYP450-Enzyme sind. Auch bei Konzentrationen, die wesentlich höher (ca. 300-fach) als die *In-vivo*-Konzentrationen waren, hemmte Tenofovir *in vitro* nicht den Arzneimittel-Metabolismus, der von einem der wichtigen humanen CYP450-Isoformen, die an der Arzneimittel-Biotransformation beteiligt sind (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 oder CYP1A1/2) vermittelt wird. Tenofoviridisoproxilfumarat hatte in einer Konzentration von 100 µmol/l keine Wirkung auf eine der CYP450-Isoformen, mit Ausnahme von CYP1A1/2, bei der eine geringfügige (6 %) aber statistisch signifikante Reduzierung des CYP1A1/2-Substrat-Metabolismus zu beobachten war. Ausgehend von diesen Daten ist es unwahrscheinlich, dass klinisch bedeutsame Interaktionen zwischen Tenofoviridisoproxilfumarat und Arzneimitteln, die durch CYP450 metabolisiert werden, auftreten.

### Elimination

Tenofovir wird primär über die Nieren eliminiert, sowohl durch Filtration als auch

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

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

### Linearität/Nicht-Linearität

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

### Alter

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

### Geschlecht

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

### Ethnische Zugehörigkeit

Die Pharmakokinetik wurde in verschiedenen ethnischen Gruppen nicht speziell untersucht.

### Kinder und Jugendliche

**HIV-1:** Die Pharmakokinetik von Tenofovir im Steady-State wurde bei 8 HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis  $< 18$  Jahren) mit einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg und bei 23 HIV-1-infizierten Kindern im Alter von 2 bis  $< 12$  Jahren untersucht (siehe Tabelle 9 auf Seite 15). Die Tenofovir-Exposition, die bei diesen pädiatrischen Patienten nach täglicher Einnahme von 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) oder 6,5 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) pro kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 245 mg erreicht wurde, ähnelte der, die bei Erwachsenen nach täglicher Einnahme von 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) erreicht wurde.

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

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien bei Kindern unter 2 Jahren durchgeführt.

### Nierenfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Parameter von Tenofovir wurden nach Gabe einer Ein-



**Tabelle 9: Mittlere ( $\pm$  SD) Werte der pharmakokinetischen Parameter von Tenofovir nach Altersgruppen bei pädiatrischen Patienten**

Dosis und Formulierung	245 mg Filmtablette 12 bis < 18 Jahre (n = 8)	6,5 mg/kg Granulat 2 bis < 12 Jahre (n = 23)
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
$AUC_{\text{tau}}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ )	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

zeldosis Tenofoviridisoproxil 245 mg an 40 nicht-HIV- und nicht-HBV-infizierten erwachsenen Patienten ermittelt, die unterschiedlich stark ausgeprägte Nierenfunktionsstörungen aufwiesen, was auf Basis der Kreatinin-Clearance ( $Cl_{\text{cr}}$ ) bei Erwachsenen zu Studienbeginn definiert wurde (normale Nierenfunktion bei  $Cl_{\text{cr}} > 80$  ml/min; leichte Nierenfunktionsstörung bei  $Cl_{\text{cr}} = 50$ –79 ml/min; mittelgradige Nierenfunktionsstörung bei  $Cl_{\text{cr}} = 30$ –49 ml/min und schwerwiegende Nierenfunktionsstörung bei  $Cl_{\text{cr}} = 10$ –29 ml/min). Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion erhöhte sich die mittlere Tenofovir-Exposition (% Variationskoeffizient) von 2.185 (12 %) ng  $\cdot$  h/ml bei Patienten mit  $Cl_{\text{cr}} > 80$  ml/min auf 3.064 (30 %) ng  $\cdot$  h/ml (leichte Nierenfunktionsstörung), 6.009 (42 %) ng  $\cdot$  h/ml (mittelgradige Nierenfunktionsstörung) bzw. 15.985 (45 %) ng  $\cdot$  h/ml (schwerwiegende Nierenfunktionsstörung).

Die pharmakokinetische Modellierung von pharmakokinetischen Daten nach Einmalgabe bei nicht-HIV- und nicht-HBV-infizierten erwachsenen Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen wurde zur Bestimmung der Dosisempfehlung und der Empfehlung zum Dosierungsintervall bei erwachsenen Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen herangezogen (siehe Abschnitt 4.2).

Für erwachsene Patienten mit einer berechneten Kreatinin-Clearance ( $Cl_{\text{cr}}$ ) von 30 bis 49 ml/min wird eine Dosis von 132 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) Granulat einmal täglich empfohlen, für 20 bis 29 ml/min eine Dosis von 65 mg und für 10 bis 19 ml/min eine Dosis von 33 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) Granulat einmal täglich. Obwohl diese Dosierungen erwartungsgemäß nicht exakt das pharmakokinetische Profil von Tenofovir bei Patienten mit normaler Nierenfunktion unter Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 245 mg Filmtabletten reproduzieren, betrachtet man sie als geeignet zur Darstellung eines bestmöglichen Nutzen-/Risiko-Verhältnisses bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung.

Bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) ( $Cl_{\text{cr}} < 10$  ml/min) limitiert eine Dosis von 16,5 mg Tenofoviridisoproxil im Anschluss an die Hämodialyse-Sitzung voraussichtlich die systemische Akkumulation von Tenofovir auf ungefähr 2-fache Expositionen verglichen mit denen, die bei Patienten mit normaler Nierenfunktion unter Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 245 mg Filmtabletten beobachtet wurden. Mit dieser Dosisempfehlung wird abgewogen zwischen der Notwendigkeit, die Akkumulation des Wirkstoffs zu begrenzen, und dem Bestreben, ausreichende

Tenofovir-Konzentrationen während des Dosierungsintervalls zu erhalten, d.h. Talspiegel zu erreichen ähnlich denen, die bei Patienten mit normaler Nierenfunktion unter Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 245 mg Filmtabletten beobachtet wurden.

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

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

#### Leberfunktionsstörung

Es wurde eine Einzeldosis von 245 mg Tenofoviridisoproxil an nicht-HIV- und nicht-HBV-infizierten erwachsenen Patienten angewendet, die unterschiedlich stark ausgeprägte Leberfunktionsstörungen aufwiesen (Definition gemäß Child-Pugh-Turcotte-Klassifikation). Die Pharmakokinetik von Tenofovir war bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht gravierend verändert, daher ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich. Für Tenofovir betrug der durchschnittliche  $C_{\max}$ -Wert (% Variationskoeffizient) bei gesunden Probanden 223 (34,8 %) ng/ml, die  $AUC_{0-\infty}$  2.050 (50,8 %) ng  $\cdot$  h/ml. Bei Patienten mit mittelgradigen Leberfunktionsstörungen lag die  $C_{\max}$  bei 289 (46,0 %) ng/ml und die AUC bei 2.310 (43,5 %) ng  $\cdot$  h/ml, bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung lagen die Werte für  $C_{\max}$  bei 305 (24,8 %) ng/ml und für die AUC bei 2.740 (44,0 %) ng  $\cdot$  h/ml.

#### Intrazelluläre Pharmakokinetik

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Daten aus Studien an Ratten, Hunden und Affen zur Toxizität bei wiederholter Gabe nach Exposition über oder im humantherapeutischen Bereich, die als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, schließen Nieren- und Knochentoxizität sowie eine Abnahme der Serumphosphatkonzentration ein. Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie (Affen) und verringerter Knochenmineraldichte (*bone mineral density*, BMD) (Ratten und Hunde) dia-

gnostiziert. Zu einer Knochentoxizität bei jungen erwachsenen Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der  $\geq 5$ -fachen Exposition bei pädiatrischen oder erwachsenen Patienten entsprachen. Zu einer Knochentoxizität bei jugendlichen infizierten Affen kam es bei sehr hohen Expositionen nach subkutaner Dosis ( $\geq$  der 40-fachen Exposition von Patienten). Die Ergebnisse aus den Studien an Ratten und Affen deuten auf eine wirkstoffbedingte Verringerung der intestinalen Phosphatresorption mit möglicher sekundärer Verringerung der BMD hin.

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

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

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethylcellulose (E 462)  
Hydroxypropylcellulose (E 463)  
Mannitol (E 421)  
Siliciumdioxid (E 551)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Niederdruckpolyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 60 g Granulat und einen Messlöffel enthält.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

# Viread® 33 mg/g Granulat

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/200/003

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
05. Februar 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
14. Dezember 2011

**10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2016

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt