

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viread 123 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 123 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 82 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Weiß, dreieckige Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,5 mm. Auf der einen Seite ist „GSI“ und auf der anderen Seite „150“ aufgeprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Viread 123 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 17 kg bis unter 22 kg angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist.

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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie soll nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 17 kg bis < 22 kg, die in der Lage sind, Filmtabletten zu schlucken, beträgt eine Tablette zu 123 mg einmal täglich, zu einer Mahlzeit eingenommen.

Zur Behandlung von HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 22 kg bis < 28 kg bzw. 28 kg bis < 35 kg siehe die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Viread 163 mg bzw. Viread 204 mg Filmtabletten.

Viread ist zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren und einem Körpergewicht < 17 kg oder für Kinder, die Schwierigkeiten haben, Filmtabletten zu schlucken, auch als Granulat zu 33 mg/g erhältlich. Siehe dazu die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Viread 33 mg/g Granulat.

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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 123 mg Filmtabletten bei Patienten, die mit HIV und dem Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, abgesetzt werden, 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 123 mg Filmtabletten sollten 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

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.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

- Viread darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxilfumarat oder Tenofoviralfenamid 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 Nucleosiden/Nucleotiden

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).

Nierenfunktionsstörung

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

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 beinhaltet. 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).

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

Es wird empfohlen, die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Tenofoviridisoproxilfumarat zu bestimmen und 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 pädiatrischen Patienten mit einem bestätigten Serumphosphat Spiegel 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

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 steroidal 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

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 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.

Patienten, die sowohl mit HIV als auch mit dem Hepatitis-B- oder -C-Virus infiziert sind

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Behandlung erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und potenziell tödliche unerwünschte Leberreaktionen.

Zur optimalen Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten, die mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, sollten Ärzte die aktuellen Leitlinien zur Behandlung der HIV-Infektion konsultieren.

Bei einer gleichzeitigen antiviralen Therapie einer Hepatitis B oder C siehe auch die entsprechende Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) dieser Arzneimittel.

Eine Beendigung der Viread-Therapie bei Patienten, die mit HIV und HBV koinfiziert sind, kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis verbunden sein. Mit HIV und HBV koinfizierte Patienten, die Viread absetzen, sollten nach Beendigung der Behandlung mindestens 6 Monate durch klinische und Laboruntersuchungen engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.

Verabreichung mit bestimmten Hepatitis-C-Virostatika

Bei der gemeinsamen Verabreichung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhöhten sich nachweislich die Plasmakonzentrationen von Tenofovir, vor allem bei einer gleichzeitigen HIV-Therapie, die Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthielt. Im Umfeld von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat nicht bestätigt. Die möglichen Risiken und Vorteile einer gemeinsamen Verabreichung von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und Tenofoviridisoproxilfumarat in Verbindung mit einem verstärkenden HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir oder Darunavir) müssen abgewogen werden, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen. Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat zusammen mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und einem verstärkenden HIV-Proteaseinhibitor erhalten, müssen auf mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse überwacht werden.

Lebererkrankung

Tenofovir und Tenofoviridisoproxilfumarat werden nicht durch Leberenzyme metabolisiert. Es wurde eine pharmakokinetische Studie an nicht-HIV-infizierten erwachsenen Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägten Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Bei diesen Patienten wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Veränderungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

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.

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 nach Exposition *in utero*

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte 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 auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

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

Viread 123 mg Filmtabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund dürfen Patienten mit seltenen erblichen Krankheiten wie einer Galaktose-Intoleranz, einem Laktase-Mangel oder einer Glukose-Galaktose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Viread darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxilfumarat oder Tenofoviralfenamid 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 1).

Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden

Da Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, kann die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion über die Transportproteine hOAT 1, hOAT 3 oder MRP 4 (z.B. Cidofovir) konkurrieren, die Serumkonzentration von Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

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

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

Weitere Wechselwirkungen

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

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
ANTIINFJEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
Proteasehemmer		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Tenofoviridisoproxilfumarat (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: Kein signifikanter Effekt auf die PK-Parameter von Lopinavir/Ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
Darunavir/Ritonavir/Tenofoviridisoproxilfumarat (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir: Kein signifikanter Effekt auf die PK-Parameter von Darunavir/Ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
NRTIs		
Didanosin	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat 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 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 angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen bei der Behandlung der HIV-Infektion berichtet.	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviridisoproxilfumarat darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
	Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C _{max} : ↑ 64 % C _{min} : ↑ 59 %	der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C _{max} : ↓ 34 % C _{min} : ↓ 34 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C _{max} : ↑ 79 % C _{min} : ↑ 163 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	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).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Atazanavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓28 % C_{max}: ↓38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓24 % C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑39 % C_{max}: ↑55 % C_{min}: ↑52 %</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Darunavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Lopinavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und Efavirenz ist davon auszugehen, dass die Plasmakonzentrationen von Velpatasvir absinken. Die gleichzeitige Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und efavirenzhaltigen Therapien wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % C_{min}: ↔</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

¹ Die Daten stammen von einer gleichzeitigen Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir. Eine zeitversetzte Verabreichung (12 Stunden Abstand) zeigte ähnliche Ergebnisse.

² Wichtigster zirkulierender Metabolit von Sofosbuvir.

Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat 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.

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-infizierte Frauen ihre Kleinkinder nicht stillen, um eine HIV-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

Bei mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Patienten wurden in seltenen Fällen Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und gelegentliche Ereignisse proximaler renaler Tubulopathie (einschließlich Fanconi Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Viread behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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).

Ein Absetzen von Viread bei Patienten, die mit HIV und HBV koinfiziert sind, kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis verbunden sein (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 2 gezeigt.

Die Beurteilung der Nebenwirkungen aus klinischen Studiendaten zu HIV-1 basiert auf Erfahrungen aus zwei Studien mit 653 vorbehandelten 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.

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 ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$).

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

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

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

² Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung gemeldet. Weder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien noch in dem sogenannten Expanded Access Programm für 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).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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).

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).

Kinder und Jugendliche

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 Vergleichs Arzneimittel (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).

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei HIV-1-infizierten Jugendlichen waren die BMD Z-Scores der Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden (mediane Exposition gegenüber Tenofoviridisoproxilfumarat: 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 m². Darunter waren zwei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Abnahme der geschätzten GFR, die sich nach dem Absetzen von Tenofoviridisoproxilfumarat verbesserte.

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung

Bei HIV-infizierten Patienten, die mit HBV koinfiziert waren, gab es nach Beendigung der Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat klinische und laborchemische Anzeichen einer Hepatitis (siehe Abschnitt 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

HIV-Daten

Antivirale HIV-Aktivität in vitro: Die 50 %ige Hemmkonzentration (EC_{50}) von Tenofovir für den HIV-1_{IIIB}-Laborstamm vom Wildtyp beträgt in lymphatischen Zell-Linien 1-6 $\mu\text{mol/l}$ und für primäre HIV-1-Isolate vom Subtyp B in PBMCs 1,1 $\mu\text{mol/l}$. Tenofovir ist auch aktiv gegen die HIV-1-Subtypen A, C, D, E, F, G und O sowie gegen HIV_{BaL} in primären Monozyten/Makrophagen. *In vitro* wirkt Tenofovir gegen HIV-2 (EC_{50} von 4,9 $\mu\text{mol/l}$ 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. Tenofoviridisoproxilfumarat sollte möglichst nicht bei antiretroviral vorbehandelten Patienten angewendet werden, bei denen Stämme mit der K65R-Mutation nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.4). Außerdem wurde durch Tenofovir eine K70E-Substitution in der HIV-1-Reversen Transkriptase selektiert, was zu einer geringfügig verringerten Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir führt.

In klinischen Studien an vorbehandelten Patienten wurde die Aktivität von Tenofoviridisoproxil 245 mg (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 Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) ansprachen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

In Woche 24 betrugen die zeitlich gewichteten Durchschnittswerte für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert, gemessen in log₁₀ (DAVG₂₄-Werte) für die HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen, bei Placeboempfängern -0,03 log₁₀ Kopien/ml und bei der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) -0,61 log₁₀ Kopien/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 (DAVG₂₄) beobachtet (+13 Zellen/mm³ bei 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) *versus* -11 Zellen/mm³ bei Placebo; p-Wert = 0,0008). Die antivirale Wirkung von Tenofoviridisoproxilfumarat hielt über 48 Wochen an (DAVG₄₈ betrug -0,57 log₁₀ Kopien/ml, der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA unter 400 Kopien/ml war 41 %, der unter 50 Kopien/ml 18 %). Acht (2 %) der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (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/mm³, die mittlere Plasma-HIV-1-RNA 4,91 log₁₀ Kopien/ml. 19 % der Patienten hatten eine symptomatische HIV-1-Infektion und 18 % hatten AIDS. Die Patienten wurden zu Beginn der Studie nach HIV-1-RNA und CD4-Zellzahl stratifiziert. 43 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von > 100.000 Kopien/ml, und 39 % wiesen CD4-Zellzahlen von < 200 Zellen/ml auf.

In der Intent-To-Treat-Analyse (fehlende Daten und ein Wechsel der antiretroviralen Therapie (ART) wurden als Versagen gewertet) wiesen nach 48 Behandlungswochen in der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (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 log₁₀ Kopien/ml und +169 Zellen/mm³ in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) gegenüber -3,09 log₁₀ Kopien/ml und +167 Zellen/mm³ in der Stavudin-Gruppe). Nach 144 Behandlungswochen blieb die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (-3,07 log₁₀ Kopien/ml und +263 Zellen/mm³ in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) gegenüber -3,03 log₁₀ Kopien/ml und +283 Zellen/mm³ 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

Die antivirale Aktivität von Tenofoviridisoproxilfumarat gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist *in vitro* und klinisch bei Erwachsenen und Jugendlichen erwiesen. Siehe dazu die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Viread 245 mg Filmtabletten und Viread 33 mg/g Granulat.

Kinder und Jugendliche

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).

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 Kindern und Jugendlichen).

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 Tenofovidiphosphat 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.

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

Die Pharmakokinetik von Tenofovir im Steady-State wurde bei 8 HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg und bei 23 HIV-1-infizierten Kindern im Alter von 2 bis < 12 Jahren untersucht (siehe Tabelle 3). 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.

Tabelle 3: 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_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

Intrazelluläre Pharmakokinetik

In nicht-proliferativen menschlichen peripheren Monozyten im Blut (PBMCs) beträgt die Halbwertszeit von Tenofovirdiphosphat 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 Serumphosphat-Konzentration ein. Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie (Affen) und verringerter Knochenmineraldichte (*bone mineral density*, BMD) (Ratten und Hunde) diagnostiziert. Zu einer Knochentoxizität bei jungen erwachsenen Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der ≥ 5 -fachen Exposition 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

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (E572)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Stärke, vorverkleistert

Tablettenfilm

Triacetin (E1518)
Hypromellose (E464)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Niederdruckpolyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 30 Filmtabletten und Silicagel-Trocknungsmittel enthält.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Filmtabletten enthält, und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/200/004
EU/1/01/200/005

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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viread 163 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 163 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 109 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Weißer, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 10,7 mm. Auf der einen Seite ist „GSI“ und auf der anderen Seite „200“ aufgeprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Viread 163 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 22 kg bis unter 28 kg angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist.

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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie soll nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 22 kg bis < 28 kg, die in der Lage sind, Filmtabletten zu schlucken, beträgt eine Tablette zu 163 mg einmal täglich, zu einer Mahlzeit eingenommen.

Zur Behandlung von HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 17 kg bis < 22 kg bzw. 28 kg bis < 35 kg siehe die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Viread 123 mg bzw. Viread 204 mg Filmtabletten.

Viread ist zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren und einem Körpergewicht < 17 kg oder für Kinder, die Schwierigkeiten haben, Filmtabletten zu schlucken, auch als Granulat zu 33 mg/g erhältlich. Siehe dazu die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Viread 33 mg/g Granulat.

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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 163 mg Filmtabletten bei Patienten, die mit HIV und dem Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, abgesetzt werden, 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 163 mg Filmtabletten sollten 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

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.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

- Viread darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxilfumarat oder Tenofoviralfenamid 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).

Nierenfunktionsstörung

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

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 beinhaltet. 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).

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

Es wird empfohlen, die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Tenofoviridisoproxilfumarat zu bestimmen und 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 pädiatrischen Patienten mit einem bestätigten Serumphosphat Spiegel 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

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 steroidal 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

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 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.

Patienten, die sowohl mit HIV als auch mit dem Hepatitis-B- oder -C-Virus infiziert sind

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Behandlung erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und potenziell tödliche unerwünschte Leberreaktionen.

Zur optimalen Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten, die mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, sollten Ärzte die aktuellen Leitlinien zur Behandlung der HIV-Infektion konsultieren.

Bei einer gleichzeitigen antiviralen Therapie einer Hepatitis B oder C siehe auch die entsprechende Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) dieser Arzneimittel.

Eine Beendigung der Viread-Therapie bei Patienten, die mit HIV und HBV koinfiziert sind, kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis verbunden sein. Mit HIV und HBV koinfizierte Patienten, die Viread absetzen, sollten nach Beendigung der Behandlung mindestens 6 Monate durch klinische und Laboruntersuchungen engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.

Verabreichung mit bestimmten Hepatitis-C-Virostatika

Bei der gemeinsamen Verabreichung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhöhten sich nachweislich die Plasmakonzentrationen von Tenofovir, vor allem bei einer gleichzeitigen HIV-Therapie, die Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthielt. Im Umfeld von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat nicht bestätigt. Die möglichen Risiken und Vorteile einer gemeinsamen Verabreichung von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und Tenofoviridisoproxilfumarat in Verbindung mit einem verstärkenden HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir oder Darunavir) müssen abgewogen werden, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen. Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat zusammen mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und einem verstärkenden HIV-Proteaseinhibitor erhalten, müssen auf mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse überwacht werden.

Lebererkrankung

Tenofovir und Tenofoviridisoproxilfumarat werden nicht durch Leberenzyme metabolisiert. Es wurde eine pharmakokinetische Studie an nicht-HIV-infizierten erwachsenen Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägten Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Bei diesen Patienten wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Veränderungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

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.

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 nach Exposition *in utero*

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte 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 auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

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

Viread 163 mg Filmtabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund dürfen Patienten mit seltenen erblichen Krankheiten wie einer Galaktose-Intoleranz, einem Laktase-Mangel oder einer Glukose-Galaktose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Viread darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofovirdisoproxilfumarat oder Tenofoviralfenamid 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 1).

Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden

Da Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, kann die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion über die Transportproteine hOAT 1, hOAT 3 oder MRP 4 (z.B. Cidofovir) konkurrieren, die Serumkonzentration von Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

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

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

Weitere Wechselwirkungen

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

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
Proteasehemmer		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Tenofoviridisoproxilfumarat (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: Kein signifikanter Effekt auf die PK-Parameter von Lopinavir/Ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Tenofoviridisoproxilfumarat (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir: Kein signifikanter Effekt auf die PK-Parameter von Darunavir/Ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
NRTIs		
Didanosin	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat 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 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 angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen bei der Behandlung der HIV-Infektion berichtet.	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %</p>	<p>Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	<p>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).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	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).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Atazanavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓28 % C_{max}: ↓38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓24 % C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑39 % C_{max}: ↑55 % C_{min}: ↑52 %</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Darunavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Lopinavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und Efavirenz ist davon auszugehen, dass die Plasmakonzentrationen von Velpatasvir absinken. Die gleichzeitige Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und efavirenzhaltigen Therapien wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % C_{min}: ↔</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

¹ Die Daten stammen von einer gleichzeitigen Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir. Eine zeitversetzte Verabreichung (12 Stunden Abstand) zeigte ähnliche Ergebnisse.

² Wichtigster zirkulierender Metabolit von Sofosbuvir.

Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat 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.

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-infizierte Frauen ihre Kleinkinder nicht stillen, um eine HIV-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

Bei mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Patienten wurden in seltenen Fällen Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und gelegentliche Ereignisse proximaler renaler Tubulopathie (einschließlich Fanconi Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Viread behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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).

Ein Absetzen von Viread bei Patienten, die mit HIV und HBV koinfiziert sind, kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis verbunden sein (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 2 gezeigt.

Die Beurteilung der Nebenwirkungen aus klinischen Studiendaten zu HIV-1 basiert auf Erfahrungen aus zwei Studien mit 653 vorbehandelten 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.

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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

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

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

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

² Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung gemeldet. Weder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien noch in dem sogenannten Expanded Access Programm für Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat behandelt wurden (n = 7.319).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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 Tenofovirdisoproxilfumarat ab oder verbesserte sich. Allerdings verbesserte sich bei einigen Patienten trotz des Absetzens von Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat zu einer unvollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt (siehe Abschnitt 4.4).

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).

Kinder und Jugendliche

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).

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei HIV-1-infizierten Jugendlichen waren die BMD Z-Scores der Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden (mediane Exposition gegenüber Tenofoviridisoproxilfumarat: 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 m². Darunter waren zwei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Abnahme der geschätzten GFR, die sich nach dem Absetzen von Tenofoviridisoproxilfumarat verbesserte.

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung

Bei HIV-infizierten Patienten, die mit HBV koinfiziert waren, gab es nach Beendigung der Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat klinische und laborchemische Anzeichen einer Hepatitis (siehe Abschnitt 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

HIV-Daten

Antivirale HIV-Aktivität in vitro: Die 50 %ige Hemmkonzentration (EC_{50}) von Tenofovir für den HIV-1_{IIIB}-Laborstamm vom Wildtyp beträgt in lymphatischen Zell-Linien 1-6 $\mu\text{mol/l}$ und für primäre HIV-1-Isolate vom Subtyp B in PBMCs 1,1 $\mu\text{mol/l}$. Tenofovir ist auch aktiv gegen die HIV-1-Subtypen A, C, D, E, F, G und O sowie gegen HIV_{BaL} in primären Monozyten/Makrophagen. *In vitro* wirkt Tenofovir gegen HIV-2 (EC_{50} von 4,9 $\mu\text{mol/l}$ 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. Tenofoviridisoproxilfumarat sollte möglichst nicht bei antiretroviral vorbehandelten Patienten angewendet werden, bei denen Stämme mit der K65R-Mutation nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.4). Außerdem wurde durch Tenofovir eine K70E-Substitution in der HIV-1-Reversen Transkriptase selektiert, was zu einer geringfügig verringerten Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir führt.

In klinischen Studien an vorbehandelten Patienten wurde die Aktivität von Tenofoviridisoproxil 245 mg (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 Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) ansprachen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

In Woche 24 betrugen die zeitlich gewichteten Durchschnittswerte für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert, gemessen in log₁₀ (DAVG₂₄-Werte) für die HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen, bei Placeboempfängern -0,03 log₁₀ Kopien/ml und bei der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) -0,61 log₁₀ Kopien/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 (DAVG₂₄) beobachtet (+13 Zellen/mm³ bei 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) *versus* -11 Zellen/mm³ bei Placebo; p-Wert = 0,0008). Die antivirale Wirkung von Tenofoviridisoproxilfumarat hielt über 48 Wochen an (DAVG₄₈ betrug -0,57 log₁₀ Kopien/ml, der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA unter 400 Kopien/ml war 41 %, der unter 50 Kopien/ml 18 %). Acht (2 %) der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (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/mm³, die mittlere Plasma-HIV-1-RNA 4,91 log₁₀ Kopien/ml. 19 % der Patienten hatten eine symptomatische HIV-1-Infektion und 18 % hatten AIDS. Die Patienten wurden zu Beginn der Studie nach HIV-1-RNA und CD4-Zellzahl stratifiziert. 43 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von > 100.000 Kopien/ml, und 39 % wiesen CD4-Zellzahlen von < 200 Zellen/ml auf.

In der Intent-To-Treat-Analyse (fehlende Daten und ein Wechsel der antiretroviralen Therapie (ART) wurden als Versagen gewertet) wiesen nach 48 Behandlungswochen in der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (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 log₁₀ Kopien/ml und +169 Zellen/mm³ in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) gegenüber -3,09 log₁₀ Kopien/ml und +167 Zellen/mm³ in der Stavudin-Gruppe). Nach 144 Behandlungswochen blieb die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (-3,07 log₁₀ Kopien/ml und +263 Zellen/mm³ in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) gegenüber -3,03 log₁₀ Kopien/ml und +283 Zellen/mm³ 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

Die antivirale Aktivität von Tenofoviridisoproxilfumarat gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist *in vitro* und klinisch bei Erwachsenen und Jugendlichen erwiesen. Siehe dazu die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Viread 245 mg Filmtabletten und Viread 33 mg/g Granulat.

Kinder und Jugendliche

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).

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 Kindern und Jugendlichen).

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 Tenofovidiphosphat 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.

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

Die Pharmakokinetik von Tenofovir im Steady-State wurde bei 8 HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg und bei 23 HIV-1-infizierten Kindern im Alter von 2 bis < 12 Jahren untersucht (siehe Tabelle 3). 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.

Tabelle 3: 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_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

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

Nierenfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Parameter von Tenofovir wurden nach Gabe einer Einzeldosis Tenofovirdisoproxil 245 mg an 40 nicht-HIV-infizierten erwachsenen Patienten ermittelt, die unterschiedlich stark ausgeprägte Nierenfunktionsstörungen aufwiesen, was auf Basis der Kreatinin-Clearance (Cl_{cr}) bei 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·h/ml bei Patienten mit $Cl_{\text{cr}} > 80$ ml/min auf 3.064 (30 %) ng·h/ml (leichte Nierenfunktionsstörung), 6.009 (42 %) ng·h/ml (mittelgradige Nierenfunktionsstörung) bzw. 15.985 (45 %) ng·h/ml (schwerwiegende Nierenfunktionsstörung).

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

Intrazelluläre Pharmakokinetik

In nicht-proliferativen menschlichen peripheren Monozyten im Blut (PBMCs) beträgt die Halbwertszeit von Tenofovirdiphosphat 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 Serumphosphat-Konzentration ein. Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie (Affen) und verringerter Knochenmineraldichte (*bone mineral density*, BMD) (Ratten und Hunde) diagnostiziert. Zu einer Knochentoxizität bei jungen erwachsenen Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der ≥ 5 -fachen Exposition 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

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (E572)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Stärke, vorverkleistert

Tablettenfilm

Triacetin (E1518)
Hypromellose (E464)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Niederdruckpolyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 30 Filmtabletten und Silicagel-Trocknungsmittel enthält.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Filmtabletten enthält, und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viread 204 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 204 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 137 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Weiß, kapselförmige Filmtabletten mit den Abmessungen 15,4 mm x 7,3 mm. Auf der einen Seite ist „GSI“ und auf der anderen Seite „250“ aufgeprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Viread 204 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 28 kg bis unter 35 kg angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist.

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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie soll nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 28 kg bis < 35 kg, die in der Lage sind, Filmtabletten zu schlucken, beträgt eine Tablette zu 204 mg einmal täglich, zu einer Mahlzeit eingenommen.

Zur Behandlung von HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 17 kg bis < 22 kg bzw. 22 kg bis < 28 kg siehe die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Viread 123 mg bzw. Viread 163 mg Filmtabletten.

Viread ist zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren und einem Körpergewicht < 17 kg oder für Kinder, die Schwierigkeiten haben, Filmtabletten zu schlucken, auch als Granulat zu 33 mg/g erhältlich. Siehe dazu die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Viread 33 mg/g Granulat.

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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 204 mg Filmtabletten bei Patienten, die mit HIV und dem Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, abgesetzt werden, 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 204 mg Filmtabletten sollten 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

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.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

- Viread darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxilfumarat oder Tenofoviralfenamid 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).

Nierenfunktionsstörung

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

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 beinhaltet. 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).

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

Es wird empfohlen, die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Tenofoviridisoproxilfumarat zu bestimmen und 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 pädiatrischen Patienten mit einem bestätigten Serumphosphat Spiegel 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

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 steroidal 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

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 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.

Patienten, die sowohl mit HIV als auch mit dem Hepatitis-B- oder -C-Virus infiziert sind

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Behandlung erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und potenziell tödliche unerwünschte Leberreaktionen.

Zur optimalen Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten, die mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, sollten Ärzte die aktuellen Leitlinien zur Behandlung der HIV-Infektion konsultieren.

Bei einer gleichzeitigen antiviralen Therapie einer Hepatitis B oder C siehe auch die entsprechende Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) dieser Arzneimittel.

Eine Beendigung der Viread-Therapie bei Patienten, die mit HIV und HBV koinfiziert sind, kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis verbunden sein. Mit HIV und HBV koinfizierte Patienten, die Viread absetzen, sollten nach Beendigung der Behandlung mindestens 6 Monate durch klinische und Laboruntersuchungen engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.

Verabreichung mit bestimmten Hepatitis-C-Virostatika

Bei der gemeinsamen Verabreichung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhöhten sich nachweislich die Plasmakonzentrationen von Tenofovir, vor allem bei einer gleichzeitigen HIV-Therapie, die Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthielt. Im Umfeld von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat nicht bestätigt. Die möglichen Risiken und Vorteile einer gemeinsamen Verabreichung von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und Tenofoviridisoproxilfumarat in Verbindung mit einem verstärkenden HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir oder Darunavir) müssen abgewogen werden, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen. Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat zusammen mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und einem verstärkenden HIV-Proteaseinhibitor erhalten, müssen auf mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse überwacht werden.

Lebererkrankung

Tenofovir und Tenofoviridisoproxilfumarat werden nicht durch Leberenzyme metabolisiert. Es wurde eine pharmakokinetische Studie an nicht-HIV-infizierten erwachsenen Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägten Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Bei diesen Patienten wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Veränderungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

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.

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 nach Exposition *in utero*

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte 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 auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

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

Viread 204 mg Filmtabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund dürfen Patienten mit seltenen erblichen Krankheiten wie einer Galaktose-Intoleranz, einem Laktase-Mangel oder einer Glukose-Galaktose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Viread darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofovirdisoproxilfumarat oder Tenofoviralfenamid 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 1).

Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden

Da Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, kann die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion über die Transportproteine hOAT 1, hOAT 3 oder MRP 4 (z.B. Cidofovir) konkurrieren, die Serumkonzentration von Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

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

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

Weitere Wechselwirkungen

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

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
ANTIINFJEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
Proteasehemmer		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Tenofoviridisoproxilfumarat (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: Kein signifikanter Effekt auf die PK-Parameter von Lopinavir/Ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilfumarat (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir: Kein signifikanter Effekt auf die PK-Parameter von Darunavir/Ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
NRTIs		
Didanosin	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat 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 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 angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen bei der Behandlung der HIV-Infektion berichtet.	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Adefovirdipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviridisoproxilfumarat darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
	Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C _{max} : ↑ 64 % C _{min} : ↑ 59 %	der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C _{max} : ↓ 34 % C _{min} : ↓ 34 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C _{max} : ↑ 79 % C _{min} : ↑ 163 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	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).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Atazanavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Darunavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Lopinavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und Efavirenz ist davon auszugehen, dass die Plasmakonzentrationen von Velpatasvir absinken. Die gleichzeitige Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und efavirenzhaltigen Therapien wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % C_{min}: ↔</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

¹ Die Daten stammen von einer gleichzeitigen Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir. Eine zeitversetzte Verabreichung (12 Stunden Abstand) zeigte ähnliche Ergebnisse.

² Wichtigster zirkulierender Metabolit von Sofosbuvir.

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.

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-infizierte Frauen ihre Kleinkinder nicht stillen, um eine HIV-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

Bei mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Patienten wurden in seltenen Fällen Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und gelegentliche Ereignisse proximaler renaler Tubulopathie (einschließlich Fanconi Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Viread behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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).

Ein Absetzen von Viread bei Patienten, die mit HIV und HBV koinfiziert sind, kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis verbunden sein (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 2 gezeigt.

Die Beurteilung der Nebenwirkungen aus klinischen Studiendaten zu HIV-1 basiert auf Erfahrungen aus zwei Studien mit 653 vorbehandelten 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.

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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

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

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

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

² Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung gemeldet. Weder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien noch in dem sogenannten Expanded Access Programm für Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat behandelt wurden (n = 7.319).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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 Tenofovirdisoproxilfumarat ab oder verbesserte sich. Allerdings verbesserte sich bei einigen Patienten trotz des Absetzens von Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat zu einer unvollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt (siehe Abschnitt 4.4).

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).

Kinder und Jugendliche

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).

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei HIV-1-infizierten Jugendlichen waren die BMD Z-Scores der Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden (mediane Exposition gegenüber Tenofoviridisoproxilfumarat: 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 m². Darunter waren zwei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Abnahme der geschätzten GFR, die sich nach dem Absetzen von Tenofoviridisoproxilfumarat verbesserte.

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung

Bei HIV-infizierten Patienten, die mit HBV koinfiziert waren, gab es nach Beendigung der Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat klinische und laborchemische Anzeichen einer Hepatitis (siehe Abschnitt 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

HIV-Daten

Antivirale HIV-Aktivität in vitro: Die 50 %ige Hemmkonzentration (EC_{50}) von Tenofovir für den HIV-1_{IIIB}-Laborstamm vom Wildtyp beträgt in lymphatischen Zell-Linien 1-6 $\mu\text{mol/l}$ und für primäre HIV-1-Isolate vom Subtyp B in PBMCs 1,1 $\mu\text{mol/l}$. Tenofovir ist auch aktiv gegen die HIV-1-Subtypen A, C, D, E, F, G und O sowie gegen HIV_{BaL} in primären Monozyten/Makrophagen. *In vitro* wirkt Tenofovir gegen HIV-2 (EC_{50} von 4,9 $\mu\text{mol/l}$ 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. Tenofoviridisoproxilfumarat sollte möglichst nicht bei antiretroviral vorbehandelten Patienten angewendet werden, bei denen Stämme mit der K65R-Mutation nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.4). Außerdem wurde durch Tenofovir eine K70E-Substitution in der HIV-1-Reversen Transkriptase selektiert, was zu einer geringfügig verringerten Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir führt.

In klinischen Studien an vorbehandelten Patienten wurde die Aktivität von Tenofoviridisoproxil 245 mg (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 Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) ansprachen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

In Woche 24 betrugen die zeitlich gewichteten Durchschnittswerte für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert, gemessen in log₁₀ (DAVG₂₄-Werte) für die HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen, bei Placeboempfängern -0,03 log₁₀ Kopien/ml und bei der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) -0,61 log₁₀ Kopien/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 (DAVG₂₄) beobachtet (+13 Zellen/mm³ bei 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) *versus* -11 Zellen/mm³ bei Placebo; p-Wert = 0,0008). Die antivirale Wirkung von Tenofoviridisoproxilfumarat hielt über 48 Wochen an (DAVG₄₈ betrug -0,57 log₁₀ Kopien/ml, der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA unter 400 Kopien/ml war 41 %, der unter 50 Kopien/ml 18 %). Acht (2 %) der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (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/mm³, die mittlere Plasma-HIV-1-RNA 4,91 log₁₀ Kopien/ml. 19 % der Patienten hatten eine symptomatische HIV-1-Infektion und 18 % hatten AIDS. Die Patienten wurden zu Beginn der Studie nach HIV-1-RNA und CD4-Zellzahl stratifiziert. 43 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von > 100.000 Kopien/ml, und 39 % wiesen CD4-Zellzahlen von < 200 Zellen/ml auf.

In der Intent-To-Treat-Analyse (fehlende Daten und ein Wechsel der antiretroviralen Therapie (ART) wurden als Versagen gewertet) wiesen nach 48 Behandlungswochen in der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (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 log₁₀ Kopien/ml und +169 Zellen/mm³ in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) gegenüber -3,09 log₁₀ Kopien/ml und +167 Zellen/mm³ in der Stavudin-Gruppe). Nach 144 Behandlungswochen blieb die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (-3,07 log₁₀ Kopien/ml und +263 Zellen/mm³ in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) gegenüber -3,03 log₁₀ Kopien/ml und +283 Zellen/mm³ 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

Die antivirale Aktivität von Tenofoviridisoproxilfumarat gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist *in vitro* und klinisch bei Erwachsenen und Jugendlichen erwiesen. Siehe dazu die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Viread 245 mg Filmtabletten und Viread 33 mg/g Granulat.

Kinder und Jugendliche

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).

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 Kindern und Jugendlichen).

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 Tenofovidiphosphat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat 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. Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat-Dosis in einem Bereich von 75 bis 600 mg und blieb auch bei wiederholter Anwendung für alle Dosisstärken unbeeinflusst.

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

Die Pharmakokinetik von Tenofovir im Steady-State wurde bei 8 HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg und bei 23 HIV-1-infizierten Kindern im Alter von 2 bis < 12 Jahren untersucht (siehe Tabelle 3). Die Tenofovir-Exposition, die bei diesen pädiatrischen Patienten nach täglicher Einnahme von 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) oder 6,5 mg Tenofovirdisoproxil (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 Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) erreicht wurde.

Tabelle 3: 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_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

Intrazelluläre Pharmakokinetik

In nicht-proliferativen menschlichen peripheren Monozyten im Blut (PBMCs) beträgt die Halbwertszeit von Tenofovirdiphosphat 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 Serumphosphat-Konzentration ein. Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie (Affen) und verringerter Knochenmineraldichte (*bone mineral density*, BMD) (Ratten und Hunde) diagnostiziert. Zu einer Knochentoxizität bei jungen erwachsenen Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der ≥ 5 -fachen Exposition 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 Tenofovirdisoproxilfumarat allerdings waren in maternaltoxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (E572)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Stärke, vorverkleistert

Tablettenfilm

Triacetin (E1518)
Hypromellose (E464)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Niederdruckpolyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 30 Filmtabletten und Silicagel-Trocknungsmittel enthält.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Filmtabletten enthält, und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/200/008
EU/1/01/200/009

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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viread 245 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 164 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Hellblaue, mandelförmige Filmtabletten mit den Abmessungen 16,8 mm x 10,3 mm. Auf der einen Seite ist „GILEAD“ sowie „4331“ und auf der anderen Seite „300“ aufgeprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

HIV-1-Infektion

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

Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von 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 antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen.

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

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

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

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Erwachsene

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

Chronische Hepatitis B

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

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

Viread ist zur Behandlung der HIV-1-Infektion und der chronischen Hepatitis B bei Erwachsenen auch als Granulat zu 33 mg/g erhältlich, wenn eine feste Darreichungsform nicht geeignet ist.

Kinder und Jugendliche

HIV-1: Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 35 kg beträgt die empfohlene Dosis Viread 245 mg (eine Tablette) einmal täglich, zu einer Mahlzeit eingenommen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Viread ist zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren auch als Granulat und zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren als Tabletten mit geringerem Wirkstoffgehalt erhältlich (siehe Abschnitt 5.1). Siehe dazu die Fachinformationen (Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels) von Viread 33 mg/g Granulat und Viread 123 mg, 163 mg und 204 mg Filmtabletten.

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.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofovirdisoproxilfumarat 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.

Viread ist zur Behandlung der HIV-1-Infektion und der chronischen Hepatitis B bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren auch als Granulat zu 33 mg/g erhältlich, wenn eine feste Darreichungsform nicht geeignet 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 Tablette 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.

Erwachsene

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofovirdisoproxilfumarat 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. Tenofovirdisoproxilfumarat sollte deshalb bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko überwiegt. Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min einschließlich hämodialysepflichtiger Patienten wird empfohlen, Viread 33 mg/g Granulat zu verwenden, damit diese Patienten eine reduzierte tägliche Dosis von Tenofovirdisoproxilfumarat erhalten können. Siehe dazu die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Viread 33 mg/g Granulat.

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

Begrenzte Daten aus klinischen Studien unterstützen die einmal tägliche Dosierung von 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung.

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

Für Patienten, die Tenofovirdisoproxilfumarat als Granulat nicht einnehmen können, sind verlängerte Dosierungsintervalle bei Anwendung der 245 mg Filmtabletten denkbar. Eine Anwendung von 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) alle 48 Stunden ist möglich. Dies basiert auf der Modellierung von pharmakokinetischen Daten nach Einmalgabe bei HIV-negativen und nicht-HBV-infizierten Probanden mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz mit Hämodialyse-Pflichtigkeit, wurde aber nicht durch Daten aus klinischen Studien bestätigt. Deshalb sollten bei diesen Patienten das klinische Ansprechen

auf die Behandlung sowie die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Für Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat als Granulat nicht einnehmen können und für die keine alternative Therapiemöglichkeit besteht, können verlängerte Dosierungsintervalle bei Anwendung der 245 mg Filmtabletten wie folgt angewendet werden:

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von 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).

Art der Anwendung

Viread Tabletten sollten einmal täglich zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Für Patienten, die Schwierigkeiten haben, Filmtabletten zu schlucken, ist Tenofoviridisoproxilfumarat auch als Granulat erhältlich. Ausnahmsweise können Viread 245 mg Filmtabletten jedoch nach Auflösen der Tablette in mindestens 100 ml Wasser, Orangensaft oder Traubensaft eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Allen HBV-infizierten Patienten sollte angeboten werden, einen Test auf HIV-Antikörper durchführen zu lassen, bevor sie mit der 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 oder Tenofoviralfenamid 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 Serumphosphat Spiegel 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, Fosfarnet, 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 steroidal 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 schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und bei hämodialysepflichtigen Patienten wird die Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat nicht empfohlen. Wenn keine alternative Therapiemöglichkeit besteht, muss das Dosisintervall 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 beinhaltet. 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

Tenofovirdisoproxilfumarat sollte bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht begonnen werden und bei pädiatrischen Patienten, die während der Behandlung mit Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige 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 Tenofovirdisoproxilfumarat bei HBV-infizierten Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung und einem Child-Pugh-Turcotte-Score (CPT-Score) > 9 vor. Diese Patienten können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer hepatischer oder renaler Nebenwirkungen haben. Daher sollten bei dieser Patientengruppe die Leber-, Gallen- und Nierenwerte engmaschig überwacht werden.

Exazerbationen der Hepatitis

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

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

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

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

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

ALT-Werte als Teil des antiviralen Therapieansprechens unter Tenofovir angesehen werden können, siehe oben unter *Exazerbationen der Hepatitis*.

Verabreichung mit bestimmten Hepatitis-C-Virostatika

Bei der gemeinsamen Verabreichung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhöhten sich nachweislich die Plasmakonzentrationen von Tenofovir, vor allem bei einer gleichzeitigen HIV-Therapie, die Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthielt. Im Umfeld von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat nicht bestätigt. Die möglichen Risiken und Vorteile einer gemeinsamen Verabreichung von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und Tenofoviridisoproxilfumarat in Verbindung mit einem verstärkenden HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir oder Darunavir) müssen abgewogen werden, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen. Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat zusammen mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und einem verstärkenden HIV-Proteaseinhibitor erhalten, müssen auf mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse überwacht werden.

Gewicht und metabolische Parameter

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

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte 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 auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden 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 245 mg Filmtabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund dürfen Patienten mit seltenen erblichen Krankheiten wie einer Galaktose-Intoleranz, einem Laktase-Mangel oder einer Glukose-Galaktose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Viread darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxilfumarat oder Tenofoviralfenamid 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 1).

Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden

Da Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, kann die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion über die Transportproteine hOAT 1, hOAT 3 oder MRP 4 (z.B. Cidofovir) konkurrieren, die Serumkonzentration von Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

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

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

Weitere Wechselwirkungen

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

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
Proteasehemmer		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Tenofoviridisoproxilfumarat (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: Kein signifikanter Effekt auf die PK-Parameter von Lopinavir/Ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Tenofoviridisoproxilfumarat (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir: Kein signifikanter Effekt auf die PK-Parameter von Darunavir/Ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
NRTIs		
Didanosin	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat 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 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 angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen bei der Behandlung der HIV-Infektion berichtet.	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
	<p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %</p>	<p>Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	<p>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).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	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).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Atazanavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Darunavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Lopinavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovirkonzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und Efavirenz ist davon auszugehen, dass die Plasmakonzentrationen von Velpatasvir absinken. Die gleichzeitige Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und efavirenzhaltigen Therapien wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % C_{min}: ↔</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

¹ Die Daten stammen von einer gleichzeitigen Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir. Eine zeitversetzte Verabreichung (12 Stunden Abstand) zeigte ähnliche Ergebnisse.

² Wichtigster zirkulierender Metabolit von Sofosbuvir.

Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat 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.

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 gelegentliche Ereignisse proximaler renaler Tubulopathie (einschließlich Fanconi Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit 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 2 gezeigt.

Klinische Studien zu HIV-1: Die Beurteilung der Nebenwirkungen aus klinischen Studiendaten zu HIV-1 basiert auf Erfahrungen aus zwei Studien mit 653 vorbehandelten Patienten und einer doppelblinden kontrollierten Vergleichsstudie mit 600 nicht vorbehandelten Patienten. Die vorbehandelten Patienten wurden 24 Wochen mit 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 m² (nach der MDRD-Formel [*modification of diet in renal disease*]) nach den ersten 4 Behandlungswochen betrug die Rate der jährlichen Verschlechterung der Nierenfunktion nach Studienbeginn bei Patienten unter Tenofoviridisoproxilfumarat -1,41 ml/min pro Jahr (nach der Cockcroft-Gault-Formel) bzw. -0,74 ml/min/1,73 m² pro Jahr (nach der MDRD-Formel).

Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung: Das Sicherheitsprofil von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Patienten mit dekompensierter 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 Serumphosphat Spiegel < 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 Serumphosphat Spiegel < 2 mg/dl.

Zu Woche 168 war die Rate der Todesfälle in der Patientenpopulation mit dekompensierter 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 240 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

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

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

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

² Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung gemeldet. Weder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien noch in dem sogenannten Expanded Access Programm für 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).

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 $\geq 2 \log_{10}$ Kopien/ml assoziiert, die vor dem Anstieg der ALT-Werte oder gleichzeitig mit diesem auftrat. Während der Behandlung ist eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).

Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung

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

Kinder und Jugendliche

HIV-1

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

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei HIV-1-infizierten Jugendlichen waren die BMD Z-Scores der Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden (mediane Exposition gegenüber Tenofoviridisoproxilfumarat: 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 m². Darunter waren zwei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Abnahme der geschätzten GFR, die sich nach dem Absetzen von Tenofoviridisoproxilfumarat verbesserte.

Chronische Hepatitis B

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf einer randomisierten Studie (Studie GS-US-174-0115) bei 106 jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) mit chronischer Hepatitis B, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 245 mg (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 Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten, stimmten mit Nebenwirkungen überein, welche in klinischen Studien mit Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten, niedriger als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Da Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

HIV-Daten

Antivirale HIV-Aktivität in vitro: Die 50 %ige Hemmkonzentration (EC_{50}) von Tenofovir für den HIV-1_{IIIIB}-Laborstamm vom Wildtyp beträgt in lymphatischen Zell-Linien 1-6 $\mu\text{mol/l}$ und für primäre HIV-1-Isolate vom Subtyp B in PBMCs 1,1 $\mu\text{mol/l}$. Tenofovir ist auch aktiv gegen die HIV-1-Subtypen A, C, D, E, F, G und O sowie gegen HIV_{BaL} in primären Monozyten/Makrophagen. *In vitro* wirkt Tenofovir gegen HIV-2 (EC_{50} von 4,9 $\mu\text{mol/l}$ 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. Tenofoviridisoproxilfumarat sollte möglichst nicht bei antiretroviral vorbehandelten Patienten angewendet werden, bei denen Stämme mit der K65R-Mutation nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.4). Außerdem wurde durch Tenofovir eine K70E-Substitution in der HIV-1-Reversen Transkriptase selektiert, was zu einer geringfügig verringerten Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir führt.

In klinischen Studien an vorbehandelten Patienten wurde die Aktivität von Tenofoviridisoproxil 245 mg (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 Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) ansprachen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

In Woche 24 betrug die zeitlich gewichteten Durchschnittswerte für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert, gemessen in log₁₀ (DAVG₂₄-Werte) für die HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen, bei Placeboempfängern -0,03 log₁₀ Kopien/ml und bei der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) -0,61 log₁₀ Kopien/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 (DAVG₂₄) beobachtet (+13 Zellen/mm³ bei 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) *versus* -11 Zellen/mm³ bei Placebo; p-Wert = 0,0008). Die antivirale Wirkung von Tenofoviridisoproxilfumarat hielt über 48 Wochen an (DAVG₄₈ betrug -0,57 log₁₀ Kopien/ml, der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA unter 400 Kopien/ml war 41 %, der unter 50 Kopien/ml 18 %). Acht (2 %) der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (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/mm³, die mittlere Plasma-HIV-1-RNA 4,91 log₁₀ Kopien/ml. 19 % der Patienten hatten eine symptomatische HIV-1-Infektion und 18 % hatten AIDS. Die Patienten wurden zu Beginn der Studie nach HIV-1-RNA und CD4-Zellzahl stratifiziert. 43 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von > 100.000 Kopien/ml, und 39 % wiesen CD4-Zellzahlen von < 200 Zellen/ml auf.

In der Intent-To-Treat-Analyse (fehlende Daten und ein Wechsel der antiretroviralen Therapie (ART) wurden als Versagen gewertet) wiesen nach 48 Behandlungswochen in der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (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 log₁₀ Kopien/ml und +169 Zellen/mm³ in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) gegenüber -3,09 log₁₀ Kopien/ml und +167 Zellen/mm³ in der Stavudin-Gruppe). Nach 144 Behandlungswochen blieb die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (-3,07 log₁₀ Kopien/ml und +263 Zellen/mm³ in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) gegenüber -3,03 log₁₀ Kopien/ml und +283 Zellen/mm³ 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 EC₅₀-Werte für Tenofovir lagen im Bereich von 0,14 bis 1,5 µmol/l, bei CC₅₀-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 rt181T blieben gegenüber Tenofovir empfindlich mit EC₅₀-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 dekompenzierter 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 Adefovirdipivoxil vorbehandelte Patienten sowie Patienten, die bei Studienbeginn Resistenzmutationen gegen Lamivudin und/oder Adefovirdipivoxil aufwiesen. Ein Nutzen wurde auch anhand des histologischen Ansprechens bei kompensierten Patienten gezeigt.

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

Die 48 Wochen Daten von zwei randomisierten doppelblinden Phase-III-Studien, in denen Tenofoviridisoproxilfumarat mit Adefovirdipivoxil bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung verglichen wurde, sind in Tabelle 3 gezeigt. In Studie GS-US-174-0103 wurden 266 randomisierte HBeAg-positive Patienten behandelt, während in Studie GS-US-174-0102 375 HBeAg-negative und HBeAk-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) Adefovirdipivoxil signifikant überlegen. Die Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) war im Vergleich zur Behandlung mit 10 mg Adefovirdipivoxil auch mit einem signifikant höheren Anteil von Patienten mit HBV-DNA < 400 Kopien/ml assoziiert. Beide Behandlungsarme zeigten in Woche 48 ähnliche Resultate bezüglich des histologischen Ansprechens (Rückgang des Knodell Entzündungs-Score um mindestens zwei Punkte ohne Verschlechterung des Knodell-Fibrose-Scores) (siehe Tabelle 3).

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

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

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

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

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

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

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

n/a = *not applicable* (nicht zutreffend).

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

Das Ansprechen auf die Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat war bei Patienten, die zu Beginn der Therapie mit Nucleosiden 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 Nucleosiden behandelt worden waren, waren 49 mit Lamivudin behandelt worden. Von den Patienten, die zuvor mit Nucleosiden behandelt worden waren, sprachen 73 %, von den Patienten, die zuvor nicht mit Nucleosiden behandelt worden waren, 69 % vollständig an. Eine Reduktion der HBV-DNA-Werte auf < 400 Kopien/ml erreichten 90 % der Patienten, die mit Nucleosiden vorbehandelt worden waren, und 88 % der Patienten, die nicht mit Nucleosiden vorbehandelt worden waren. Alle Patienten mit normalen ALT-Werten zu Beginn der Therapie und

88 % der Patienten mit initial erhöhten ALT-Werten erreichten eine Reduktion der HBV-DNA-Werte auf < 400 Kopien/ml.

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

Nach der doppelblinden Behandlung über 48 Wochen in den Studien GS-US-174-0102 und GS-US-174-0103 (entweder Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) oder Adefovirdipivoxil 10 mg) konnten die Patienten ohne Unterbrechung auf eine nicht verblindete Tenofoviridisoproxilfumarat-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 Tenofoviridisoproxilfumarat erhalten (siehe Tabelle 4 und 5).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^a 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).

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

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

n/a = *not applicable* (nicht zutreffend).

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

Parameter ^a	Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)											
	Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) n = 176						Adefovirdipivoxil 10 mg Umstellung auf Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) n = 90					
Woche	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV-DNA (%) < 400 Kopien/ml (< 69 I.E./ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalisierte ALT-Werte ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologie (%) HBeAg-Ver- lust/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-Ver- lust/Serokon- version	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie über 48 Wochen mit Tenofoviridisoproxil 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 log₁₀ Kopien/ml (n = 27). Die Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 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 log₁₀ 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 Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) oder Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxilfumarat randomisierten Patienten *versus* 60 % der zu Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat randomisierten Patienten mit Lamivudin vorbehandelt. Insgesamt führte die Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden (p = 0,672). Außerdem hatten 55 % (29/53) der mit Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat zu intensivieren. Es laufen Langzeitstudien, um das Nutzen-/Risiko-Verhältnis der Doppeltherapie mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat (n = 45), Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat (n = 45) und Entecavir (n = 22) bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung. In der Behandlungsgruppe mit Tenofoviridisoproxilfumarat wiesen die Patienten bei Studienbeginn einen mittleren CPT-Score von 7,2, mittlere HBV-DNA-Werte von 5,8 log₁₀ Kopien/ml und mittlere ALT-Werte im Serum von 61 U/l auf. 42 % (19/45) der Patienten wurden mindestens 6 Monate lang mit Lamivudin vorbehandelt, 20 % (9/45) der Patienten waren mit Adefovirdipivoxil vorbehandelt und 9 von 45 Patienten (20 %) wiesen bei Studienbeginn Resistenzmutationen gegen Lamivudin und/oder Adefovirdipivoxil auf. Die co-primären Endpunkte zur Sicherheit waren Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses sowie ein bestätigter Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl oder ein bestätigter Serumphosphat Spiegel < 2 mg/dl.

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

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

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

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

Parameter	Studie 174-0108		
	Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) (n = 45)	Entecavir (0,5 mg oder 1 mg) (n = 22)
Mittlere Änderung des CPT-Scores seit Studienbeginn	-0,8	-0,9	-1,3
Mittlere Änderung des MELD-Scores seit Studienbeginn	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

Einer Abbrecher/Switch (= Versagen) Analyse nach erzielten 50 % (21/42) der mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Patienten, 76 % (28/37) der mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat 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 240 (GS-US-174-0121)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 245 mg Tenofoviridisoproxil (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 \geq 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 Tenofoviridisoproxilfumarat randomisiert und 139 zum Behandlungsarm Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat. 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 log₁₀ Kopien/ml und mittlere ALT-Werte von 79 U/l.

Nach 240 Wochen Behandlung hatten 117 von 141 Patienten (83 %), die zum Behandlungsarm Tenofoviridisoproxilfumarat randomisiert waren, einen HBV-DNA-Wert von < 400 Kopien/ml und 51 von 79 Patienten (65 %) eine Normalisierung der ALT-Werte. Nach 240 Wochen Behandlung mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat hatten 115 von 139 Patienten (83 %) einen HBV-DNA-Wert von < 400 Kopien/ml und 59 von 83 Patienten (71 %) eine Normalisierung der ALT-Werte. Bei den HBeAg-positiven Patienten, die zum Behandlungsarm Tenofoviridisoproxilfumarat randomisiert waren, zeigten 16 von 65 Patienten (25 %) einen HBeAg-Verlust, 8 von 65 Patienten (12 %) zeigten bis Woche 240 eine anti-HBe-Serokonversion. Bei den HBeAg-positiven Patienten, die zum Behandlungsarm Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat randomisiert waren, zeigten 13 von 68 Patienten (19 %) einen HBeAg-Verlust, 7 von 68 Patienten (10 %) zeigten bis Woche 240 eine anti-HBe-Serokonversion. Zwei der Patienten, die zum Behandlungsarm Tenofoviridisoproxilfumarat randomisiert waren, zeigten in Woche 240 einen HBsAg-Verlust, aber keine Serokonversion zu anti-HBs. Fünf Patienten, die zum Behandlungsarm Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat randomisiert waren, zeigten einen HBsAg-Verlust, wobei 2 dieser 5 Patienten eine Serokonversion zu anti-HBs aufwiesen.

Klinische Resistenz

426 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 250) und HBeAg-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 240 Wochen Tenofoviridisoproxilfumarat. Insgesamt kam es bei 4 Patienten zum letzten Zeitpunkt unter TDF zu einer virämischen Episode (HBV-DNA-Werte > 400 Kopien/ml). Für 2 von 4 dieser Patienten lagen Sequenzierungsdaten von gepaarten HBV-Isolaten zu Studienbeginn und unter Behandlung vor. In diesen Isolaten wurde kein Aminosäureaustausch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Tenofoviridisoproxilfumarat identifiziert.

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

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

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

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

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

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

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

^b primärer Endpunkt der Sicherheit bis Woche 72

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

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

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

Resorption

Nach oraler Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat an HIV-infizierten Patienten wird Tenofovirdisoproxilfumarat schnell resorbiert und in Tenofovir umgewandelt. Nahmen HIV-infizierte Patienten mehrfache Dosen Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat bei nüchternen Patienten betrug ca. 25 %. Bei Einnahme von Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat lag der Medianwert für C_{max} im Serum zwischen 213 und 375 ng/ml. Die Einnahme von Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat 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. Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat 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 ≥ 35 kg untersucht. Die mittlere (\pm SD) C_{\max} beträgt $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$, die mittlere (\pm SD) AUC_{τ} $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Die Tenofovir-Exposition, die bei jugendlichen Patienten 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.

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 mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) Tabletten bei Kindern unter 12 Jahren oder bei Kindern mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

Nierenfunktionsstörung

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

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

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

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

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

Leberfunktionsstörung

Es wurde eine Einzeldosis von 245 mg Tenofovirdisoproxil 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·h/ml. Bei Patienten mit mittelgradigen Leberfunktionsstörungen lag die C_{max} bei 289 (46,0 %) ng/ml und die AUC bei 2.310 (43,5 %) ng·h/ml, bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung lagen die Werte für C_{max} bei 305 (24,8 %) ng/ml und für die AUC bei 2.740 (44,0 %) ng·h/ml.

Intrazelluläre Pharmakokinetik

In nicht-proliferativen menschlichen peripheren Monozyten im Blut (PBMCs) beträgt die Halbwertszeit von Tenofovirdiphosphat 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 Serumphosphat-Konzentration ein. Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie (Affen) und verringerter Knochenmineraldichte (*bone mineral density*, BMD) (Ratten und Hunde) diagnostiziert. Zu einer Knochentoxizität bei jungen erwachsenen Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der ≥ 5 -fachen Exposition von pädiatrischen oder erwachsenen Patienten entsprachen. Zu einer Knochentoxizität bei jugendlichen infizierten Affen kam es bei sehr hohen Expositionen nach subkutaner Dosis (\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 Tenofovirdisoproxilfumarat allerdings waren in maternaltoxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (E572)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Stärke, vorverkleisterte

Tablettenfilm

Triacetin (E1518)
Hyppromellose (E464)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Niederdruckpolyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 30 Filmtabletten und Silicagel-Trocknungsmittel enthält.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Filmtabletten enthält, und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/200/001

EU/1/01/200/002

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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viread 33 mg/g Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Messlöffel enthält ein Gramm Granulat mit 33 mg Tenofovirdisoproxil (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, befilmtes 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 antiretroviralen 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).
- dekompenzierter 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.

Erwachsene

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofovirdisoproxilfumarat 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. Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxil (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 Tenofovirdisoproxil (als Fumarat), entsprechend 7,5 Messlöffeln Granulat, bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung.

Es wird empfohlen, die tägliche Dosis von Tenofovirdisoproxil (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 Behältnis 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 oder Tenofoviralfenamid 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 steroidal 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 beinhaltet. 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 Serumphosphat Spiegel 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 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 dekompenzierter Lebererkrankung und einem Child-Pugh-Turcotte-Score (CPT-Score) > 9 vor. Diese Patienten können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer hepatischer oder renaler Nebenwirkungen haben. Daher sollten bei dieser Patientengruppe die Leber-, Gallen- und Nierenwerte engmaschig überwacht werden.

Exazerbationen der Hepatitis

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

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

Koinfektion mit HIV-1 und Hepatitis B: Wegen des Risikos einer Resistenzentwicklung der HI-Viren sollte 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*.

Verabreichung mit bestimmten Hepatitis-C-Virostatika

Bei der gemeinsamen Verabreichung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhöhten sich nachweislich die Plasmakonzentrationen von Tenofovir, vor allem bei einer gleichzeitigen HIV-Therapie, die Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthielt. Im Umfeld von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat nicht bestätigt. Die möglichen Risiken und Vorteile einer gemeinsamen Verabreichung von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und Tenofoviridisoproxilfumarat in Verbindung mit einem verstärkenden HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir oder Darunavir) müssen abgewogen werden, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen. Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat zusammen mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und einem verstärkenden HIV-Proteaseinhibitor erhalten, müssen auf mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse überwacht werden.

Gewicht und metabolische Parameter

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

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

lokalisierte 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 auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

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

Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden

Da Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, kann die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion über die Transportproteine hOAT 1, hOAT 3 oder MRP 4 (z.B. Cidofovir) konkurrieren, die Serumkonzentration von Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

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

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

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen Arzneimitteln sind in Tabelle 2 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „b.i.d.“ zweimal täglich und „q.d.“ einmal täglich.

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
ANTIINFJEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
Proteasememmer		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assozierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Tenofoviridisoproxilfumarat (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: Kein signifikanter Effekt auf die PK-Parameter von Lopinavir/Ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assozierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Tenofoviridisoproxilfumarat (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir: Kein signifikanter Effekt auf die PK-Parameter von Darunavir/Ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assozierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
NRTIs		
Didanosin	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat 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 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	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
	<p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %</p>	<p>assozierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofovirdisoproxilfumarat bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	<p>Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assozierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	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).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %</p>	<p>Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Atazanavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Darunavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Lopinavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Verabreichung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und Efavirenz ist davon auszugehen, dass die Plasmakonzentrationen von Velpatasvir absinken. Die gleichzeitige Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und efavirenzhaltigen Therapien wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten (Dosis in mg)	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovirkonzentrationen könnten mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % C_{min}: ↔</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

¹ Die Daten stammen von einer gleichzeitigen Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir. Eine zeitversetzte Verabreichung (12 Stunden Abstand) zeigte ähnliche Ergebnisse.

² Wichtigster zirkulierender Metabolit von Sofosbuvir.

Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat 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.

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 gelegentliche Ereignisse proximaler renaler Tubulopathie (einschließlich Fanconi Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit 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 vorbehandelten 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 m² (nach der MDRD-Formel [modification of diet in renal disease]) nach den ersten 4 Behandlungswochen betrug die Rate der jährlichen Verschlechterung der Nierenfunktion nach Studienbeginn bei Patienten unter Tenofoviridisoproxilfumarat -1,41 ml/min pro Jahr (nach der Cockcroft-Gault-Formel) bzw. -0,74 ml/min/1,73 m² pro Jahr (nach der MDRD-Formel).

Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung: Das Sicherheitsprofil von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Patienten mit dekompensierter 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 Serumphosphat Spiegel < 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 Serumphosphat Spiegel < 2 mg/dl.

Zu Woche 168 war die Rate der Todesfälle in der Patientenpopulation mit dekompensierter 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 240 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

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

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

² Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung gemeldet. Weder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien noch in dem sogenannten Expanded Access Programm für 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).

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 $\geq 2 \log_{10}$ Kopien/ml assoziiert, die vor dem Anstieg der ALT-Werte oder gleichzeitig mit diesem auftrat. Während der Behandlung ist eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).

Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung

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

Kinder und Jugendliche

HIV-1

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

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei HIV-1-infizierten Jugendlichen waren die BMD Z-Scores der Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden (mediane Exposition gegenüber Tenofoviridisoproxilfumarat: 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 m². Darunter waren zwei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Abnahme der geschätzten GFR, die sich nach dem Absetzen von Tenofoviridisoproxilfumarat verbesserte.

Chronische Hepatitis B

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf einer randomisierten Studie (Studie GS-US-174-0115) bei 106 jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) mit chronischer Hepatitis B, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 245 mg (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 Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten, stimmten mit Nebenwirkungen überein, welche in klinischen Studien mit Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten, niedriger als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Da Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

HIV-Daten

Antivirale HIV-Aktivität in vitro: Die 50 %ige Hemmkonzentration (EC_{50}) von Tenofovir für den HIV-1_{IIIIB}-Laborstamm vom Wildtyp beträgt in lymphatischen Zell-Linien 1-6 $\mu\text{mol/l}$ und für primäre HIV-1-Isolate vom Subtyp B in PBMCs 1,1 $\mu\text{mol/l}$. Tenofovir ist auch aktiv gegen die HIV-1-Subtypen A, C, D, E, F, G und O sowie gegen HIV_{BaL} in primären Monozyten/Makrophagen. *In vitro* wirkt Tenofovir gegen HIV-2 (EC_{50} von 4,9 $\mu\text{mol/l}$ 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. Tenofoviridisoproxilfumarat sollte möglichst nicht bei antiretroviral vorbehandelten Patienten angewendet werden, bei denen Stämme mit der K65R-Mutation nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.4). Außerdem wurde durch Tenofovir eine K70E-Substitution in der HIV-1-Reversen Transkriptase selektiert, was zu einer geringfügig verringerten Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir führt.

In klinischen Studien an vorbehandelten Patienten wurde die Aktivität von Tenofoviridisoproxil 245 mg (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 Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) ansprachen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

In Woche 24 betragen die zeitlich gewichteten Durchschnittswerte für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert, gemessen in log₁₀ (DAVG₂₄-Werte) für die HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen, bei Placeboempfängern -0,03 log₁₀ Kopien/ml und bei der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) -0,61 log₁₀ Kopien/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 (DAVG₂₄) beobachtet (+13 Zellen/mm³ bei 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) *versus* -11 Zellen/mm³ bei Placebo; p-Wert = 0,0008). Die antivirale Wirkung von Tenofoviridisoproxilfumarat hielt über 48 Wochen an (DAVG₄₈ betrug -0,57 log₁₀ Kopien/ml, der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA unter 400 Kopien/ml war 41 %, der unter 50 Kopien/ml 18 %). Acht (2 %) der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (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/mm³, die mittlere Plasma-HIV-1-RNA 4,91 log₁₀ Kopien/ml. 19 % der Patienten hatten eine symptomatische HIV-1-Infektion und 18 % hatten AIDS. Die Patienten wurden zu Beginn der Studie nach HIV-1-RNA und CD4-Zellzahl stratifiziert. 43 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von > 100.000 Kopien/ml, und 39 % wiesen CD4-Zellzahlen von < 200 Zellen/ml auf.

In der Intent-To-Treat-Analyse (fehlende Daten und ein Wechsel der antiretroviralen Therapie (ART) wurden als Versagen gewertet) wiesen nach 48 Behandlungswochen in der mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (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 log₁₀ Kopien/ml und +169 Zellen/mm³ in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) gegenüber -3,09 log₁₀ Kopien/ml und +167 Zellen/mm³ in der Stavudin-Gruppe). Nach 144 Behandlungswochen blieb die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (-3,07 log₁₀ Kopien/ml und +263 Zellen/mm³ in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) gegenüber -3,03 log₁₀ Kopien/ml und +283 Zellen/mm³ 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 EC₅₀-Werte für Tenofovir lagen im Bereich von 0,14 bis 1,5 µmol/l, bei CC₅₀-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 rt181T blieben gegenüber Tenofovir empfindlich mit EC₅₀-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 dekompenzierter 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 Adefovirdipivoxil vorbehandelte Patienten sowie Patienten, die bei Studienbeginn Resistenzmutationen gegen Lamivudin und/oder Adefovirdipivoxil aufwiesen. Ein Nutzen wurde auch anhand des histologischen Ansprechens bei kompensierten Patienten gezeigt.

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

Die 48 Wochen Daten von zwei randomisierten doppelblinden Phase-III-Studien, in denen Tenofoviridisoproxilfumarat mit Adefovirdipivoxil bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung verglichen wurde, sind in Tabelle 4 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 HBeAk-positive 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) Adefovirdipivoxil signifikant überlegen. Die Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) war im Vergleich zur Behandlung mit 10 mg Adefovirdipivoxil auch mit einem signifikant höheren Anteil von Patienten mit HBV-DNA < 400 Kopien/ml assoziiert. Beide Behandlungsarme zeigten in Woche 48 ähnliche Resultate bezüglich des histologischen Ansprechens (Rückgang des Knodell Entzündungs-Score um mindestens zwei Punkte ohne Verschlechterung des Knodell-Fibrose-Scores) (siehe Tabelle 4).

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

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

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

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

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

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

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

n/a = *not applicable* (nicht zutreffend).

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

Das Ansprechen auf die Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat war bei Patienten, die zu Beginn der Therapie mit Nucleosiden 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 Nucleosiden behandelt worden waren, waren 49 mit Lamivudin behandelt worden. Von den Patienten, die zuvor mit Nucleosiden behandelt worden waren, sprachen 73 %, von den Patienten, die zuvor nicht mit Nucleosiden behandelt worden waren, 69 % vollständig an. Eine Reduktion der HBV-DNA-Werte auf < 400 Kopien/ml erreichten 90 % der Patienten, die mit Nucleosiden vorbehandelt worden waren, und 88 % der Patienten, die nicht mit Nucleosiden vorbehandelt worden waren. Alle Patienten mit normalen ALT-Werten zu Beginn der Therapie und

88 % der Patienten mit initial erhöhten ALT-Werten erreichten eine Reduktion der HBV-DNA-Werte auf < 400 Kopien/ml.

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

Nach der doppelblinden Behandlung über 48 Wochen in den Studien GS-US-174-0102 und GS-US-174-0103 (entweder Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) oder Adefovirdipivoxil 10 mg) konnten die Patienten ohne Unterbrechung auf eine nicht verblindete Tenofoviridisoproxilfumarat-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 Tenofoviridisoproxilfumarat erhalten (siehe Tabelle 5 und 6).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^p 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 ^a	Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)											
	Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) n = 176						Adefovirdipivoxil 10 mg Umstellung auf Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) n = 90					
Woche	96 ^b	144 ^e	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV-DNA (%) < 400 Kopien/ml (< 69 I.E./ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalisierte ALT-Werte ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologie (%) HBeAg-Ver- lust/Serokon- version	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-Ver- lust/Serokon- version	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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). 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.

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)	
	Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) n = 250 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg Umstellung auf Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) n = 125 ^d	Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) n = 176 ^c	Adefovirdipivoxil 10 mg Umstellung auf Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) n = 90 ^d
Histologisches Ansprechen ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

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

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

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

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

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

In einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie über 48 Wochen mit Tenofoviridisoproxil 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 log₁₀ Kopien/ml (n = 27). Die Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 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 log₁₀ 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 Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) oder Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxilfumarat randomisierten Patienten *versus* 60 % der zu Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat randomisierten Patienten mit Lamivudin vorbehandelt. Insgesamt führte die Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden (p = 0,672). Außerdem hatten 55 % (29/53) der mit Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat zu intensivieren. Es laufen Langzeitstudien, um das Nutzen-/Risiko-Verhältnis der Doppeltherapie mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat (n = 45), Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat (n = 45) und Entecavir (n = 22) bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung. In der Behandlungsgruppe mit Tenofoviridisoproxilfumarat wiesen die Patienten bei Studienbeginn einen mittleren CPT-Score von 7,2, mittlere HBV-DNA-Werte von 5,8 log₁₀ Kopien/ml und mittlere ALT-Werte im Serum von 61 U/l auf. 42 % (19/45) der Patienten wurden mindestens 6 Monate lang mit Lamivudin vorbehandelt, 20 % (9/45) der Patienten waren mit Adefovirdipivoxil vorbehandelt und 9 von 45 Patienten (20 %) wiesen bei Studienbeginn Resistenzmutationen gegen Lamivudin und/oder Adefovirdipivoxil auf. Die co-primären Endpunkte zur Sicherheit waren Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses sowie ein bestätigter Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl oder ein bestätigter Serumphosphat Spiegel < 2 mg/dl.

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

Insgesamt sind die aus dieser Studie gewonnenen Daten zu begrenzt, um endgültige Schlussfolgerungen zum Vergleich von Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat *versus* Tenofoviridisoproxilfumarat zu ziehen (siehe Tabelle 8).

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

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

Parameter	Studie 174-0108		
	Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) (n = 45)	Emtricitabin 200 mg/Tenofoviridisoproxil 245 mg (als Fumarat) (n = 45)	Entecavir (0,5 mg oder 1 mg) n = 22
Mittlere Änderung des CPT-Scores seit Studienbeginn	-0,8	-0,9	-1,3
Mittlere Änderung des MELD-Scores seit Studienbeginn	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

Einer Abbrecher/Switch (= Versagen) Analyse nach erzielten 50 % (21/42) der mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Patienten, 76 % (28/37) der mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat 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 240 (GS-US-174-0121)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 245 mg Tenofoviridisoproxil (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 \geq 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 Tenofoviridisoproxilfumarat randomisiert und 139 zum Behandlungsarm Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat. 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 log₁₀ Kopien/ml und mittlere ALT-Werte von 79 U/l.

Nach 240 Wochen Behandlung hatten 117 von 141 Patienten (83 %), die zum Behandlungsarm Tenofoviridisoproxilfumarat randomisiert waren, einen HBV-DNA-Wert von < 400 Kopien/ml und 51 von 79 Patienten (65 %) eine Normalisierung der ALT-Werte. Nach 240 Wochen Behandlung mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat hatten 115 von 139 Patienten (83 %) einen HBV-DNA-Wert von < 400 Kopien/ml und 59 von 83 Patienten (71 %) eine Normalisierung der ALT-Werte. Bei den HBeAg-positiven Patienten, die zum Behandlungsarm Tenofoviridisoproxilfumarat randomisiert waren, zeigten 16 von 65 Patienten (25 %) einen HBeAg-Verlust, 8 von 65 Patienten (12 %) zeigten bis Woche 240 eine anti-HBe-Serokonversion. Bei den HBeAg-positiven Patienten, die zum Behandlungsarm Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat randomisiert waren, zeigten 13 von 68 Patienten (19 %) einen HBeAg-Verlust, 7 von 68 Patienten (10 %) zeigten bis Woche 240 eine anti-HBe-Serokonversion. Zwei der Patienten, die zum Behandlungsarm Tenofoviridisoproxilfumarat randomisiert waren, zeigten in Woche 240 einen HBsAg-Verlust, aber keine Serokonversion zu anti-HBs. Fünf Patienten, die zum Behandlungsarm Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat randomisiert waren, zeigten einen HBsAg-Verlust, wobei 2 dieser 5 Patienten eine Serokonversion zu anti-HBs aufwiesen.

Klinische Resistenz

426 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 250) und HBeAg-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 240 Wochen Tenofoviridisoproxilfumarat. Insgesamt kam es bei 4 Patienten zum letzten Zeitpunkt unter TDF zu einer virämischen Episode (HBV-DNA-Werte > 400 Kopien/ml). Für 2 von 4 dieser Patienten lagen Sequenzierungsdaten von gepaarten HBV-Isolaten zu Studienbeginn und unter Behandlung vor. In diesen Isolaten wurde kein Aminosäureaustausch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Tenofoviridisoproxilfumarat identifiziert.

In einer pädiatrischen Studie (GS-US-174-0115) erhielten 52 Patienten (einschließlich 6 Patienten mit Resistenzmutationen gegen Lamivudin bei Studienbeginn) zunächst verblindet bis zu 72 Wochen lang Tenofoviridisoproxilfumarat. Anschließend wurden 51/52 Patienten auf die unverblindete Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF-TDF-Gruppe) umgestellt. Bei allen Patienten in dieser Gruppe mit HBV-DNA-Werten > 400 Kopien/ml in Woche 48 (n = 6), Woche 72 (n = 5), Woche 96 (n = 4), Woche 144 (n = 2) und Woche 192 (n = 3) wurde eine Genotypisierung durchgeführt. 54 Patienten (einschließlich 2 Patienten mit Resistenzmutationen gegen Lamivudin bei Studienbeginn) erhielten zunächst 72 Wochen lang verblindet Placebo. Anschließend erhielten 52/54 Patienten Tenofoviridisoproxilfumarat (PLB-TDF-Gruppe). Bei allen Patienten in dieser Gruppe mit HBV-DNA-Werten > 400 Kopien/ml in Woche 96 (n = 17), Woche 144 (n = 7) und Woche 192 (n = 8) wurde eine Genotypisierung durchgeführt. In diesen Isolaten wurde kein Aminosäureaustausch im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen 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 [≥ 2 -facher Anstieg gegenüber dem oberen Normalwert] oder von erhöhte 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 waren (n = 32), einschließlich Patienten mit Resistenzen gegenüber Lamivudin (n = 6). 95 % der Patienten, die nicht mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren, 84 % der Patienten, die mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren, und 83 % der Patienten mit Resistenzen gegenüber Lamivudin zeigten in Woche 72 HBV-DNA-Werte

< 400 Kopien/ml. 31 der 32 Patienten, die mit Nukleos(t)iden vorbehandelt worden waren, hatten eine Vorbehandlung mit Lamivudin erhalten. In Woche 72 hatten 96 % (27/28) der immunaktiven Patienten (HBV-DNA-Werte $\geq 10^5$ Kopien/ml, Serum-ALT > 1,5-facher Anstieg gegenüber dem oberen Normalwert) in der 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.

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

Die Daten zur Knochenmineraldichte (BMD) aus der Studie GS-US-174-0115 sind in Tabelle 9 zusammengefasst:

Tabelle 9: Beurteilung der Knochenmineraldichte bei Studienbeginn, in Woche 72 und in Woche 192

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

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

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

^b primärer Endpunkt der Sicherheit bis Woche 72

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

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

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

Resorption

Nach oraler Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat an HIV-infizierten Patienten wird Tenofovirdisoproxilfumarat schnell resorbiert und in Tenofovir umgewandelt. Nahmen HIV-infizierte Patienten mehrfache Dosen Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat bei nüchternen Patienten betrug ca. 25 %. Bei Einnahme von Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat lag der Medianwert für C_{\max} im Serum zwischen 213 und 375 ng/ml. Die Einnahme von Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat 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. Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat-Dosis in einem Bereich von 75 bis 600 mg und blieb auch bei wiederholter Anwendung für alle Dosisstärken unbeeinflusst.

Alter

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

Geschlecht

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

Ethnische Zugehörigkeit

Die Pharmakokinetik wurde in verschiedenen ethnischen Gruppen nicht speziell untersucht.

Kinder und Jugendliche

HIV-1: Die Pharmakokinetik von Tenofovir im Steady-State wurde bei 8 HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg und bei 23 HIV-1-infizierten Kindern im Alter von 2 bis < 12 Jahren untersucht (siehe Tabelle 10 unten). Die Tenofovir-Exposition, die bei diesen pädiatrischen Patienten nach täglicher Einnahme von 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) oder 6,5 mg Tenofovirdisoproxil (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 Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) erreicht wurde.

Tabelle 10: 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_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$3,39 \pm 1,22$	$2,59 \pm 1,06$

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 Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) erreicht wurde, ähnelte der, die bei Erwachsenen nach täglicher Einnahme von 245 mg Tenofovirdisoproxil (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 Einzeldosis Tenofovirdisoproxil 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_{cr}) bei Erwachsenen zu Studienbeginn definiert wurde (normale Nierenfunktion bei $Cl_{cr} > 80$ ml/min; leichte Nierenfunktionsstörung bei $Cl_{cr} = 50-79$ ml/min; mittelgradige Nierenfunktionsstörung bei $Cl_{cr} = 30-49$ ml/min und schwerwiegende Nierenfunktionsstörung bei $Cl_{cr} = 10-29$ ml/min). Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion erhöhte sich die mittlere Tenofovir-Exposition (% Variationskoeffizient) von 2.185 (12 %) ng·h/ml bei Patienten mit $Cl_{cr} > 80$ ml/min auf 3.064 (30 %) ng·h/ml (leichte Nierenfunktionsstörung), 6.009 (42 %) ng·h/ml (mittelgradige Nierenfunktionsstörung) bzw. 15.985 (45 %) ng·h/ml (schwerwiegende Nierenfunktionsstörung).

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_{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) ($Cl_{cr} < 10$ 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·h/ml. Bei Patienten mit mittelgradigen Leberfunktionsstörungen lag die C_{max} bei 289 (46,0 %) ng/ml und die AUC bei 2.310 (43,5 %) ng·h/ml, bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung lagen die Werte für C_{max} bei 305 (24,8 %) ng/ml und für die AUC bei 2.740 (44,0 %) ng·h/ml.

Intrazelluläre Pharmakokinetik

In nicht-proliferativen menschlichen peripheren Monozyten im Blut (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 Serumphosphat-Konzentration ein. Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie

(Affen) und verringerter Knochenmineraldichte (*bone mineral density*, BMD) (Ratten und Hunde) diagnostiziert. Zu einer Knochentoxizität bei jungen erwachsenen Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der ≥ 5 -fachen Exposition 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 Tenofovirdisoproxilfumarat allerdings waren in maternaltoxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethylcellulose (E462)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Mannitol (E421)
Siliciumdioxid (E551)

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.

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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Takeda GmbH
Lehnitzstraße 70-98
16 515 Oranienburg
Deutschland

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich sicherzustellen, dass alle Ärzte, die Viread wahrscheinlich für erwachsene und/oder pädiatrische Patienten verschreiben/anwenden werden, ein Informationsset für Ärzte erhalten, das die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und eine geeignete Informationsbroschüre mit folgendem Inhalt umfasst:

- Informationsbroschüre zur Nierenfunktion bei HIV-Infektionen mit Rechenschieber zur Abschätzung der Kreatinin-Clearance
- Informationsbroschüre zur Nierenfunktion bei HBV-Infektionen mit Rechenschieber zur Abschätzung der Kreatinin-Clearance
- Informationsbroschüre zur HIV-Infektion bei pädiatrischen Patienten
- Informationsbroschüre zur HBV-Infektion bei pädiatrischen Patienten

Die Informationsbroschüren zur Nierenfunktion bei HIV- bzw. HBV-Infektionen sollen folgende Kernaussagen enthalten:

- Tenofoviridisoproxilfumarat enthaltende Produkte wie z. B. Viread erhöhen bei HIV- bzw. HBV-infizierten Patienten das Risiko für Nierenerkrankungen.
- Viread sollte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko überwiegt.
- Die Bedeutung der Anpassung der täglichen Dosis bei Anwendung von Viread 33 mg/g Granulat oder alternativ der Anpassung des Dosierungsintervalls bei Anwendung von Viread 245 mg Filmtabletten bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30-49 ml/min.
- Die Anpassung der täglichen Dosis bei Anwendung von Viread 33 mg/g Granulat wird bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) empfohlen. Für Patienten, die das Granulat nicht einnehmen können und für die keine alternative Therapiemöglichkeit besteht, können verlängerte Dosierungsintervalle bei Verwendung von Viread 245 mg Filmtabletten angewendet werden.
- Die Anwendung von Viread bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel ist zu vermeiden. Wenn Viread zusammen mit nephrotoxischen Arzneimitteln angewendet wird, ist die Nierenfunktion engmaschig entsprechend dem empfohlenen Zeitplan zu überwachen.
- Die Baseline-Werte für die Nierenfunktion sollen vor Einleitung der Viread-Therapie beurteilt werden.
- Die Bedeutung einer regelmäßigen Überwachung der Nierenfunktion während der Viread-Therapie.
- Empfohlener Zeitplan für die Überwachung der Nierenfunktion unter Berücksichtigung des Vorhandenseins oder Fehlens zusätzlicher Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung.
- Wenn während der Therapie der Serumphosphatspiegel < 1,5 mg/dl liegt oder die Kreatinin-Clearance auf < 50 ml/min gesunken ist, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Wenn eine Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min bestätigt ist oder der Serumphosphatspiegel auf < 1,0 mg/dl gesunken ist, sollte eine Unterbrechung der Therapie mit Viread erwogen werden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Viread erwogen werden.
- Hinweise zur Anwendung des Rechenschiebers zur Abschätzung der Kreatinin-Clearance.

Die Informationsbroschüren zu HIV- bzw. HBV-Infektionen bei pädiatrischen Patienten sollen folgende Kernaussagen enthalten:

- Bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen.
- Tenofoviridisoproxilfumarat enthaltende Produkte wie z. B. Viread erhöhen bei HIV- bzw. HBV-infizierten Patienten das Risiko für Nierenerkrankungen.

- Die Anwendung von Viread bei pädiatrischen Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen.
- Die Anwendung von Viread bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel ist zu vermeiden. Wenn Viread zusammen mit nephrotoxischen Arzneimitteln angewendet wird, ist die Nierenfunktion engmaschig entsprechend dem empfohlenen Zeitplan zu überwachen.
- Die Baseline-Werte für die Nierenfunktion sollen vor Einleitung der Viread-Therapie beurteilt werden.
- Die Bedeutung einer regelmäßigen Überwachung der Nierenfunktion während der Viread-Therapie.
- Empfohlener Zeitplan für die Überwachung der Nierenfunktion unter Berücksichtigung des Vorhandenseins oder Fehlens zusätzlicher Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung.
- Bei allen mit Tenofovirdisoproxilfumarat 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. Bei nachgewiesenen oder vermuteten Nierenanomalien sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden, um über eine Unterbrechung der Behandlung mit Viread zu entscheiden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Viread erwogen werden.
- Viread kann eine Verminderung der BMD verursachen. Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit Viread auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Fraktur-Risiko bei pädiatrischen Patienten sind zur Zeit nicht bekannt.
- Werden Knochenanomalien nachgewiesen oder vermutet, sollte der Rat eines Endokrinologen und/oder Nephrologen eingeholt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viread 123 mg Filmtabletten
Tenofoviridisoproxil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 123 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten.
30 Tabletten.

90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten.
90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/200/004 30 Filmtabletten.
EU/1/01/200/005 90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten.

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Viread 123 mg [nur auf der äußeren Umhüllung]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}
SN: {Nummer}
NN: {Nummer}

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viread 163 mg Filmtabletten
Tenofovirdisoproxil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 163 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten.
30 Tabletten.

90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten.
90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/200/006 30 Filmtabletten.
EU/1/01/200/007 90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten.

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Viread 163 mg [nur auf der äußeren Umhüllung]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}
SN: {Nummer}
NN: {Nummer}

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viread 204 mg Filmtabletten
Tenofoviridisoproxil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 204 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten.
30 Tabletten.

90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten.
90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/200/008 30 Filmtabletten.
EU/1/01/200/009 90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten.

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Viread 204 mg [nur auf der äußeren Umhüllung]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}
SN: {Nummer}
NN: {Nummer}

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viread 245 mg Filmtabletten
Tenofovirdisoproxil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten.
30 Tabletten.

90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten.
90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/200/001 30 Filmtabletten.
EU/1/01/200/002 90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten.

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Viread 245 mg [nur auf der äußeren Umhüllung]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}
SN: {Nummer}
NN: {Nummer}

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viread 33 mg/g Granulat
Tenofoviridisoproxil

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Mannitol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 g Granulat.

Verwenden Sie den beiliegenden Dosierlöffel.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/200/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Viread Granulat [nur auf der äußeren Umhüllung]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}
SN: {Nummer}
NN: {Nummer}

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Viread 123 mg Filmtabletten Tenofoviridisoproxil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Kinderarzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bei Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an Ihren Kinderarzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Viread und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Viread einnimmt?
3. Wie ist Viread einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viread aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Viread und wofür wird es angewendet?

Viread enthält den Wirkstoff *Tenofoviridisoproxil*. Dieser Wirkstoff ist eine *antiretrovirale* oder antivirale Substanz, die zur Behandlung einer HIV-Infektion dient. Tenofovir ist ein *Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer*, allgemein als NRTI bezeichnet. Er bewirkt eine Störung der normalen Aktivität eines Enzyms (*Reverse Transkriptase*), das für die Vermehrung des Virus wichtig ist. Zur Behandlung einer HIV-Infektion muss Viread stets in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden.

Viread 123 mg Tabletten dienen zur Behandlung einer Infektion mit HIV (Humanes Immundefizienzvirus).

Viread 123 mg Tabletten sind zur Anwendung bei Kindern bestimmt. Sie sind nur geeignet für:

- **Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren,**
- **die 17 kg bis unter 22 kg wiegen und**
- **bereits mit anderen Arzneimitteln gegen HIV behandelt wurden,** und bei denen diese Arzneimittel aufgrund einer Resistenzentwicklung nicht mehr voll wirksam sind oder Nebenwirkungen verursacht haben.

Dieses Arzneimittel ist kein Heilmittel gegen eine HIV-Infektion. Ihr Kind kann während der Einnahme von Viread weiterhin Infektionen oder andere HIV-assoziierte Erkrankungen bekommen. Ihr Kind kann HIV auch weiterhin auf andere Menschen übertragen. Deshalb ist es wichtig, dass Sie geeignete Maßnahmen treffen, um eine Ansteckung anderer Menschen zu vermeiden.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Viread einnimmt?

Viread darf nicht gegeben werden,

- **wenn Ihr Kind allergisch** gegen Tenofovir, Tenofovirdisoproxilfumarat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.
→ Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Kinderarzt, falls dies auf Ihr Kind zutrifft, **und geben Sie Viread Ihrem Kind nicht.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Viread 123 mg Tabletten sind nur für **Kinder** geeignet, **die bereits** mit anderen Arzneimitteln gegen HIV **behandelt wurden**, und bei denen diese Arzneimittel aufgrund einer Resistenzentwicklung nicht mehr voll wirksam sind oder Nebenwirkungen verursacht haben.
- **Berücksichtigen Sie das Alter und das Körpergewicht Ihres Kindes**, um herauszufinden, ob Viread 123 mg Tabletten geeignet sind, siehe *Kinder und Jugendliche*.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt oder Apotheker, bevor Sie Ihrem Kind Viread geben.

- **Achten Sie darauf, andere Personen nicht anzustecken:** Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels kann Ihr Kind HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind früher eine Nierenerkrankung hatte oder wenn Untersuchungen auf Nierenprobleme hingewiesen haben.** Viread darf nicht an Kinder mit Nierenproblemen gegeben werden. Viread kann während der Behandlung Auswirkungen auf die Nieren Ihres Kindes haben. Vor Beginn der Behandlung mit Viread wird Ihr Kinderarzt möglicherweise Blutuntersuchungen anordnen, um die Nierenfunktion Ihres Kindes zu kontrollieren. Möglicherweise ordnet Ihr Kinderarzt während der Behandlung Blutuntersuchungen an, um die Funktion der Nieren Ihres Kindes zu überwachen.

Viread sollte nicht mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die die Nieren Ihres Kindes schädigen können (siehe *Einnahme von Viread zusammen mit anderen Arzneimitteln*). Falls dies jedoch unvermeidbar ist, wird Ihr Kinderarzt einmal wöchentlich die Nierenfunktion Ihres Kindes kontrollieren.

- **Knochenerkrankungen.** Bei einigen erwachsenen HIV-infizierten Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bemerken, sprechen Sie bitte mit Ihrem Kinderarzt.

Knochenprobleme (die manchmal zu Knochenbrüchen führen) können auch in Folge von Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen auftreten (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).

- **Sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt, wenn Ihr Kind an einer Lebererkrankung, einschließlich einer Hepatitis, leidet oder gelitten hat.** Patienten mit einer Lebererkrankung wie einer chronischen Hepatitis B oder C, die antiretrovirale Arzneimittel erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise tödlich verlaufender Leberkomplikationen. Wenn Ihr Kind eine Hepatitis-B-Infektion hat, wird Ihr Kinderarzt das bestmögliche Behandlungsschema für Ihr Kind auswählen. Wenn Ihr Kind in seiner Vorgeschichte eine Lebererkrankung oder eine chronische Hepatitis-B-Infektion hat, wird Ihr Kinderarzt möglicherweise Blutuntersuchungen zur sorgfältigen Überwachung der Leberfunktion Ihres Kindes durchführen.
- **Achten Sie auf Infektionen.** Wenn bei Ihrem Kind eine fortgeschrittene HIV-Infektion (AIDS) vorliegt und es zusätzlich eine Infektion hat, können ab dem Beginn der Therapie mit Viread Infektions- und Entzündungssymptome auftreten, oder die Symptome einer vorbestehenden Infektion können sich verschlechtern. Solche Symptome können darauf schließen lassen, dass das verbesserte Immunsystem des Körpers Ihres Kindes sich gegen die Infektion zur Wehr setzt. Achten Sie kurz nach Beginn der Behandlung Ihres Kindes mit Viread auf Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion. **Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Kinderarzt, falls Sie Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion bemerken.**

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können bei Ihrem Kind nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung seiner HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift).

Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie bei Ihrem Kind irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Kinderarzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

Kinder und Jugendliche

Viread 123 mg Tabletten sind **nur geeignet** für:

- **Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren,**
- **die 17 kg bis unter 22 kg wiegen und**
- **bereits mit anderen Arzneimitteln gegen HIV behandelt wurden, und bei denen diese Arzneimittel aufgrund einer Resistenzentwicklung nicht mehr voll wirksam sind oder Nebenwirkungen verursacht haben.**

Viread 123 mg Tabletten sind für die folgenden Gruppen **nicht** geeignet:

- **Nicht für** Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 17 kg oder 22 kg und darüber. Wenden Sie sich an Ihren Kinderarzt, wenn das Körpergewicht Ihres Kindes außerhalb des erlaubten Bereichs liegt.
- **Nicht für** Kinder und Jugendliche in einem Alter von unter 6 Jahren oder 12 Jahren und älter.
- **Nicht für** Kinder und Jugendliche egal welchen Alters, **die mit HBV (Hepatitis-B-Virus) infiziert sind.**

Zur Dosierung siehe Abschnitt 3, *Wie ist Viread einzunehmen?*

Einnahme von Viread zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Kinderarzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt, andere Arzneimittel einzunehmen.

- **Geben Sie Viread Ihrem Kind nicht,** wenn es bereits andere Arzneimittel einnimmt, die Tenofoviridisoproxilfumarat oder Tenofoviralfenamid enthalten. Geben Sie Viread nicht zusammen mit Arzneimitteln, die Adefovirdipivoxil (ein Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis B) enthalten.

- **Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Kinderarzt informieren, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel anwendet, die dessen Nieren schädigen können.**

Dazu gehören:

- Aminoglykoside, Pentamidin oder Vancomycin (bei bakteriellen Infektionen)
 - Amphotericin B (bei Pilzkrankungen)
 - Foscarnet, Ganciclovir oder Cidofovir (bei Virusinfektionen)
 - Interleukin-2 (zur Krebsbehandlung)
 - Adefovirdipivoxil (bei HBV-Infektionen)
 - Tacrolimus (zur Unterdrückung des Immunsystems)
 - Nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAIDs, zur Linderung von Knochen- oder Muskelschmerzen).
- **Andere, Didanosin enthaltende Arzneimittel (zur Behandlung der HIV-Infektion):** Die gleichzeitige Einnahme von Viread mit anderen antiviralen Arzneimitteln, die Didanosin enthalten, kann den Blutspiegel von Didanosin ansteigen lassen und die CD4-Zellzahl reduzieren. Selten wurde über eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse und eine Laktatazidose (Überschuss an Milchsäure im Blut), die manchmal tödlich ausgingen, bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Tenofovirdisoproxilfumarat und Didanosin enthalten, berichtet. Ihr Kinderarzt wird gewissenhaft abwägen, ob Ihr Kind mit Tenofovirdisoproxilfumarat und Didanosin in Kombination behandelt werden soll.
 - **Es ist auch wichtig, dass Sie mit Ihrem Kinderarzt sprechen,** wenn Ihr Kind Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion einnimmt.

Einnahme von Viread zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Geben Sie Viread zusammen mit einer Mahlzeit (z.B. einer vollen Mahlzeit oder einem Snack).

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Ihr Kind schwanger ist oder stillt, oder vermutet, schwanger zu sein, fragen Sie vor dessen Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Kinderarzt oder Apotheker um Rat.

- **Ihr Kind darf Viread während der Schwangerschaft nur anwenden,** wenn Ihr Kinderarzt dies ausdrücklich mit Ihnen besprochen hat. Obwohl zur Einnahme von Viread während der Schwangerschaft begrenzte klinische Daten vorliegen, wird es üblicherweise nicht angewendet, wenn es nicht absolut unerlässlich ist.
- **Ihr Kind sollte, wenn möglich, eine Schwangerschaft** während der Behandlung mit Viread **vermeiden.** Ihr Kind muss während der Behandlung mit Viread unbedingt eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anwenden, wenn es sexuell aktiv ist.
- **Falls Ihr Kind schwanger wird,** besprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt den möglichen Nutzen und die Risiken der antiretroviralen Behandlung für Ihr Kind und dessen Baby.
- **Wenn Ihr Kind Viread während der Schwangerschaft eingenommen hat,** kann Ihr Kinderarzt regelmäßige Blutuntersuchungen und andere diagnostische Tests anordnen, um die Entwicklung des Babys zu überwachen. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Arzneimittel wie Viread (NRTIs) eingenommen haben, überwiegt der Nutzen durch den Schutz vor dem Virus das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen.

- **Ihr Kind darf während der Behandlung mit Viread nicht stillen.** Der Grund ist, dass der Wirkstoff dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übertritt.
- Ihr Kind darf nicht stillen, um eine Übertragung des Virus über die Muttermilch auf das Baby zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Viread kann Schwindelgefühle hervorrufen. Wenn Ihrem Kind unter der Behandlung mit Viread schwindelig wird, darf es sich **nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Fahrrad fahren** und darf keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Viread enthält Lactose

Sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt, bevor Sie Ihrem Kind dieses Arzneimittel geben, wenn es Lactose nicht verträgt, oder wenn es eine Unverträglichkeit gegenüber irgendwelchen anderen Zuckerarten hat.

3. Wie ist Viread einzunehmen?

- **Ihr Kind muss dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Kinderarzt oder Apotheker einnehmen.** Fragen Sie bei Ihrem Kinderarzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt:

- **Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die zwischen 17 kg und unter 22 kg wiegen:** 1 Tablette täglich zu einer Mahlzeit (z.B. einer vollen Mahlzeit oder einem Snack).

Ihr Kinderarzt wird das Körpergewicht Ihres Kindes überwachen.

Ihr Kind muss stets die vom Kinderarzt verordnete Dosis einnehmen. Damit wird gewährleistet, dass das Arzneimittel seine volle Wirkung entfalten kann und das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Behandlung verringert wird. Ändern Sie die Dosis nur, wenn Ihr Kinderarzt dies angeordnet hat.

Ihr Kinderarzt wird Viread zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verschreiben.

Lesen Sie in den Gebrauchsinformationen der anderen antiretroviralen Arzneimittel nach, wie diese Arzneimittel anzuwenden sind.

Wenn Ihr Kind eine größere Menge von Viread eingenommen hat, als es sollte

Wenn Ihr Kind versehentlich zu viele Viread-Tabletten eingenommen hat, können vermehrt Nebenwirkungen dieses Arzneimittels auftreten (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*). Lassen Sie sich bitte von Ihrem Kinderarzt oder bei der nächsten Notaufnahme beraten. Nehmen Sie die Tablettenflasche mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Ihr Kind eingenommen hat.

Wenn Ihr Kind die Einnahme von Viread vergessen hat

Es ist wichtig, dass Ihr Kind keine Einnahme von Viread auslässt. Wenn Ihr Kind eine Dosis vergessen hat, überprüfen Sie, wie viel Zeit seit der vorgesehenen Einnahme vergangen ist.

- **Wenn weniger als 12 Stunden** seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, sollte Ihr Kind die Einnahme so bald wie möglich nachholen und dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit einnehmen.
- **Wenn mehr als 12 Stunden** seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, sollte Ihr Kind die versäumte Dosis nicht mehr nachholen. Warten Sie und geben Sie die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt. Geben Sie nicht die doppelte Menge, wenn Ihr Kind die vorherige Einnahme vergessen hat.

Wenn Ihr Kind sich weniger als eine Stunde nach der Einnahme von Viread übergeben hat, geben Sie ihm eine weitere Tablette. Ihr Kind braucht keine weitere Tablette einzunehmen, wenn es sich mehr als 1 Stunde nach der Einnahme von Viread übergeben hat.

Wenn Ihr Kind die Einnahme von Viread abbricht

Ihr Kind darf die Einnahme von Viread nicht ohne Anweisung Ihres Kinderarztes abbrechen. Das Abbrechen der Behandlung mit Viread kann zu einer verringerten Wirksamkeit der von Ihrem Kinderarzt verordneten Therapie führen.

Wenn Ihr Kind mit HIV und zusätzlich mit dem Hepatitis B Virus infiziert ist, ist es sehr wichtig, dass Sie seine Behandlung mit Viread nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Kinderarzt absetzen. Bei einigen Patienten zeigten Blutuntersuchungen oder Symptome eine Verschlechterung der Hepatitis nach dem Absetzen von Viread. Möglicherweise müssen Sie bei Ihrem Kind noch mehrere Monate nach Behandlungsende Bluttests durchführen lassen. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder -zirrhose wird das Abbrechen der Behandlung nicht empfohlen, da dies zu einer Verschlechterung der Hepatitis Ihres Kindes führen kann.

- Sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt, bevor Ihr Kind die Einnahme von Viread aus irgendeinem Grund abbricht, insbesondere wenn es an einer Nebenwirkung oder einer anderen Erkrankung leidet.
- Teilen Sie Ihrem Kinderarzt bitte unverzüglich alle neuen oder ungewöhnlichen Symptome mit, die Ihnen nach dem Absetzen der Behandlung bei Ihrem Kind auffallen, vor allem Symptome, die Sie mit dessen Hepatitis-B-Infektion in Zusammenhang bringen.
- Kontaktieren Sie Ihren Kinderarzt, bevor Ihr Kind wieder mit der Einnahme von Viread beginnt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Kinderarzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Kinderarzt wird Ihr Kind auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen: sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Kinderarzt

- **Laktatazidose** (Überschuss an Milchsäure im Blut) ist eine **seltene** (bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftretende) aber schwerwiegende Nebenwirkung, die tödlich sein kann. Die folgenden Nebenwirkungen können Anzeichen einer Laktatazidose sein:
 - tiefes, schnelles Atmen
 - Schläfrigkeit
 - Übelkeit, Erbrechen und Magenschmerzen

→ **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Kinderarzt**, wenn Sie glauben, dass Ihr Kind möglicherweise eine **Laktatazidose** hat.

Weitere mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **gelegentlich** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten können):

- **Schmerzen im Oberbauch**, die durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse verursacht werden
- Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **selten** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftreten können):

- Nierenentzündung, **Ausscheiden von großen Urinmengen und Durstgefühl**
- **Veränderungen des Urins und Rückenschmerzen**, die durch Nierenprobleme, einschließlich Nierenversagen, verursacht werden
- Erweichung der Knochen (mit **Knochenschmerzen** und manchmal zu Knochenbrüchen führend), die durch Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen verursacht sein können
- **Fettleber**

→ **Falls Sie glauben, dass Ihr Kind eine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen hat, sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt.**

Die häufigsten Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **sehr häufig** vor (Nebenwirkungen, die bei mindestens 10 von 100 Patienten auftreten können):

- Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Schwindelgefühl, Hautausschlag, Schwächegefühl

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- verringerte Phosphatwerte im Blut

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **häufig** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 10 von 100 Patienten auftreten können):

- Blähungen

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Leberprobleme

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **gelegentlich** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten können):

- Muskelabbau, Muskelschmerzen oder -schwäche

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Abnahme der Kaliumkonzentration im Blut
- erhöhtes Kreatinin im Blut
- Probleme mit der Bauchspeicheldrüse

Muskelabbau, Erweichung der Knochen (mit Knochenschmerzen und manchmal zu Knochenbrüchen führend), Muskelschmerzen, Muskelschwäche und die Abnahme der Kalium- oder Phosphatkonzentration im Blut können durch Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen verursacht sein.

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **selten** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftreten können):

- Schmerzen im Oberbauch, die durch eine Entzündung der Leber verursacht werden
- Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge oder des Halses (Angioödem)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bei Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an Ihren Kinderarzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Viread aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach {Verwendbar bis} angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Viread enthält

- **Der Wirkstoff ist:** Tenofovir. Jede Viread Filmtablette enthält 123 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat).
- **Die sonstigen Bestandteile sind:** Mikrokristalline Cellulose (E460), vorverkleisterte Stärke, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat (E572) welche den Tablettenkern bilden sowie Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171) und Triacetin (E1518), die den Tablettenfilm bilden. Siehe auch Abschnitt 2 „Viread enthält Lactose“.

Wie Viread aussieht und Inhalt der Packung

Viread 123 mg Filmtabletten sind weiße, dreieckige Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,5 mm. Die Tabletten sind auf der einen Seite mit „GSI“ und auf der anderen Seite mit „150“ geprägt. Viread 123 mg Filmtabletten sind in Flaschen mit 30 Tabletten erhältlich. Jede Flasche enthält ein Silicagel-Trockenmittel, das Ihre Tabletten schützt und nicht herausgenommen werden darf. Das Silicagel-Trockenmittel befindet sich in einem eigenen Beutel oder Behälter und darf nicht eingenommen werden.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons, die 1 Flasche mit 30 Filmtabletten und 3 Flaschen mit jeweils 30 Filmtabletten enthalten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

Hersteller:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJ}.

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Viread 163 mg Filmtabletten Tenofovirdisoproxil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Kinderarzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bei Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an Ihren Kinderarzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Viread und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Viread einnimmt?
3. Wie ist Viread einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viread aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Viread und wofür wird es angewendet?

Viread enthält den Wirkstoff *Tenofovirdisoproxil*. Dieser Wirkstoff ist eine *antiretrovirale* oder antivirale Substanz, die zur Behandlung einer HIV-Infektion dient. Tenofovir ist ein *Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer*, allgemein als NRTI bezeichnet. Er bewirkt eine Störung der normalen Aktivität eines Enzyms (*Reverse Transkriptase*), das für die Vermehrung des Virus wichtig ist. Zur Behandlung einer HIV-Infektion muss Viread stets in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden.

Viread 163 mg Tabletten dienen zur Behandlung einer Infektion mit HIV (Humanes Immundefizienzvirus).

Viread 163 mg Tabletten sind zur Anwendung bei Kindern bestimmt. Sie sind nur geeignet für:

- **Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren,**
- **die 22 kg bis unter 28 kg wiegen und**
- **bereits mit anderen Arzneimitteln gegen HIV behandelt wurden,** und bei denen diese Arzneimittel aufgrund einer Resistenzentwicklung nicht mehr voll wirksam sind oder Nebenwirkungen verursacht haben.

Dieses Arzneimittel ist kein Heilmittel gegen eine HIV-Infektion. Ihr Kind kann während der Einnahme von Viread weiterhin Infektionen oder andere HIV-assoziierte Erkrankungen bekommen. Ihr Kind kann HIV auch weiterhin auf andere Menschen übertragen. Deshalb ist es wichtig, dass Sie geeignete Maßnahmen treffen, um eine Ansteckung anderer Menschen zu vermeiden.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Viread einnimmt?

Viread darf nicht gegeben werden,

- **wenn Ihr Kind allergisch** gegen Tenofovir, Tenofovirdisoproxilfumarat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.
→ Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Kinderarzt, falls dies auf Ihr Kind zutrifft, **und geben Sie Viread Ihrem Kind nicht.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Viread 163 mg Tabletten sind nur für **Kinder** geeignet, **die bereits** mit anderen Arzneimitteln gegen HIV **behandelt wurden**, und bei denen diese Arzneimittel aufgrund einer Resistenzentwicklung nicht mehr voll wirksam sind oder Nebenwirkungen verursacht haben.
- **Berücksichtigen Sie das Alter und das Körpergewicht Ihres Kindes**, um herauszufinden, ob Viread 163 mg Tabletten geeignet sind, siehe *Kinder und Jugendliche*.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt oder Apotheker, bevor Sie Ihrem Kind Viread geben.

- **Achten Sie darauf, andere Personen nicht anzustecken:** Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels kann Ihr Kind HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind früher eine Nierenerkrankung hatte oder wenn Untersuchungen auf Nierenprobleme hingewiesen haben.** Viread darf nicht an Kinder mit Nierenproblemen gegeben werden. Viread kann während der Behandlung Auswirkungen auf die Nieren Ihres Kindes haben. Vor Beginn der Behandlung mit Viread wird Ihr Kinderarzt möglicherweise Blutuntersuchungen anordnen, um die Nierenfunktion Ihres Kindes zu kontrollieren. Möglicherweise ordnet Ihr Kinderarzt während der Behandlung Blutuntersuchungen an, um die Funktion der Nieren Ihres Kindes zu überwachen.

Viread sollte nicht mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die die Nieren Ihres Kindes schädigen können (siehe *Einnahme von Viread zusammen mit anderen Arzneimitteln*). Falls dies jedoch unvermeidbar ist, wird Ihr Kinderarzt einmal wöchentlich die Nierenfunktion Ihres Kindes kontrollieren.

- **Knochenerkrankungen.** Bei einigen erwachsenen HIV-infizierten Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bemerken, sprechen Sie bitte mit Ihrem Kinderarzt.

Knochenprobleme (die manchmal zu Knochenbrüchen führen) können auch in Folge von Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen auftreten (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).

- **Sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt, wenn Ihr Kind an einer Lebererkrankung, einschließlich einer Hepatitis, leidet oder gelitten hat.** Patienten mit einer Lebererkrankung wie einer chronischen Hepatitis B oder C, die antiretrovirale Arzneimittel erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise tödlich verlaufender Leberkomplikationen. Wenn Ihr Kind eine Hepatitis-B-Infektion hat, wird Ihr Kinderarzt das bestmögliche Behandlungsschema für Ihr Kind auswählen. Wenn Ihr Kind in seiner Vorgeschichte eine Lebererkrankung oder eine chronische Hepatitis-B-Infektion hat, wird Ihr Kinderarzt möglicherweise Blutuntersuchungen zur sorgfältigen Überwachung der Leberfunktion Ihres Kindes durchführen.
- **Achten Sie auf Infektionen.** Wenn bei Ihrem Kind eine fortgeschrittene HIV-Infektion (AIDS) vorliegt und es zusätzlich eine Infektion hat, können ab dem Beginn der Therapie mit Viread Infektions- und Entzündungssymptome auftreten, oder die Symptome einer vorbestehenden Infektion können sich verschlechtern. Solche Symptome können darauf schließen lassen, dass das verbesserte Immunsystem des Körpers Ihres Kindes sich gegen die Infektion zur Wehr setzt. Achten Sie kurz nach Beginn der Behandlung Ihres Kindes mit Viread auf Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion. **Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Kinderarzt, falls Sie Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion bemerken.**

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können bei Ihrem Kind nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung seiner HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift).

Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie bei Ihrem Kind irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Kinderarzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

Kinder und Jugendliche

Viread 163 mg Tabletten sind **nur geeignet** für:

- **Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren,**
- **die 22 kg bis unter 28 kg wiegen und**
- **bereits mit anderen Arzneimitteln gegen HIV behandelt wurden, und bei denen diese Arzneimittel aufgrund einer Resistenzentwicklung nicht mehr voll wirksam sind oder Nebenwirkungen verursacht haben.**

Viread 163 mg Tabletten sind für die folgenden Gruppen **nicht** geeignet:

- **Nicht für** Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 22 kg oder 28 kg und darüber. Wenden Sie sich an Ihren Kinderarzt, wenn das Körpergewicht Ihres Kindes außerhalb des erlaubten Bereichs liegt.
- **Nicht für** Kinder und Jugendliche in einem Alter von unter 6 Jahren oder 12 Jahren und älter.
- **Nicht für** Kinder und Jugendliche egal welchen Alters, **die mit HBV (Hepatitis-B-Virus) infiziert sind.**

Zur Dosierung siehe Abschnitt 3, *Wie ist Viread einzunehmen?*

Einnahme von Viread zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Kinderarzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt, andere Arzneimittel einzunehmen.

- **Geben Sie Viread Ihrem Kind nicht,** wenn es bereits andere Arzneimittel einnimmt, die Tenofovirdisoproxilfumarat oder Tenofoviralafenamid enthalten. Geben Sie Viread nicht zusammen mit Arzneimitteln, die Adefovirdipivoxil (ein Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis B) enthalten.

- **Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Kinderarzt informieren, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel anwendet, die dessen Nieren schädigen können.**

Dazu gehören:

- Aminoglykoside, Pentamidin oder Vancomycin (bei bakteriellen Infektionen)
 - Amphotericin B (bei Pilzkrankungen)
 - Foscarnet, Ganciclovir oder Cidofovir (bei Virusinfektionen)
 - Interleukin-2 (zur Krebsbehandlung)
 - Adefovirdipivoxil (bei HBV-Infektionen)
 - Tacrolimus (zur Unterdrückung des Immunsystems)
 - Nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAIDs, zur Linderung von Knochen- oder Muskelschmerzen).
- **Andere, Didanosin enthaltende Arzneimittel (zur Behandlung der HIV-Infektion):** Die gleichzeitige Einnahme von Viread mit anderen antiviralen Arzneimitteln, die Didanosin enthalten, kann den Blutspiegel von Didanosin ansteigen lassen und die CD4-Zellzahl reduzieren. Selten wurde über eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse und eine Laktatazidose (Überschuss an Milchsäure im Blut), die manchmal tödlich ausgingen, bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Tenofovirdisoproxilfumarat und Didanosin enthalten, berichtet. Ihr Kinderarzt wird gewissenhaft abwägen, ob Ihr Kind mit Tenofovirdisoproxilfumarat und Didanosin in Kombination behandelt werden soll.
 - **Es ist auch wichtig, dass Sie mit Ihrem Kinderarzt sprechen,** wenn Ihr Kind Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion einnimmt.

Einnahme von Viread zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Geben Sie Viread zusammen mit einer Mahlzeit (z.B. einer vollen Mahlzeit oder einem Snack).

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Ihr Kind schwanger ist oder stillt, oder vermutet, schwanger zu sein, fragen Sie vor dessen Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Kinderarzt oder Apotheker um Rat.

- **Ihr Kind darf Viread während der Schwangerschaft nur anwenden,** wenn Ihr Kinderarzt dies ausdrücklich mit Ihnen besprochen hat. Obwohl zur Einnahme von Viread während der Schwangerschaft begrenzte klinische Daten vorliegen, wird es üblicherweise nicht angewendet, wenn es nicht absolut unerlässlich ist.
- **Ihr Kind sollte, wenn möglich, eine Schwangerschaft** während der Behandlung mit Viread **vermeiden.** Ihr Kind muss während der Behandlung mit Viread unbedingt eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anwenden, wenn es sexuell aktiv ist.
- **Falls Ihr Kind schwanger wird,** besprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt den möglichen Nutzen und die Risiken der antiretroviralen Behandlung für Ihr Kind und dessen Baby.
- **Wenn Ihr Kind Viread während der Schwangerschaft eingenommen hat,** kann Ihr Kinderarzt regelmäßige Blutuntersuchungen und andere diagnostische Tests anordnen, um die Entwicklung des Babys zu überwachen. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Arzneimittel wie Viread (NRTIs) eingenommen haben, überwiegt der Nutzen durch den Schutz vor dem Virus das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen.

- **Ihr Kind darf während der Behandlung mit Viread nicht stillen.** Der Grund ist, dass der Wirkstoff dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übertritt.
- Ihr Kind darf nicht stillen, um eine Übertragung des Virus über die Muttermilch auf das Baby zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Viread kann Schwindelgefühle hervorrufen. Wenn Ihrem Kind unter der Behandlung mit Viread schwindelig wird, darf es sich **nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Fahrrad fahren** und darf keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Viread enthält Lactose

Sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt, bevor Sie Ihrem Kind dieses Arzneimittel geben, wenn es Lactose nicht verträgt, oder wenn es eine Unverträglichkeit gegenüber irgendwelchen anderen Zuckerarten hat.

3. Wie ist Viread einzunehmen?

- **Ihr Kind muss dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Kinderarzt oder Apotheker einnehmen.** Fragen Sie bei Ihrem Kinderarzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt:

- **Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die zwischen 22 kg und unter 28 kg wiegen:** 1 Tablette täglich zu einer Mahlzeit (z.B. einer vollen Mahlzeit oder einem Snack).

Ihr Kinderarzt wird das Körpergewicht Ihres Kindes überwachen.

Ihr Kind muss stets die vom Kinderarzt verordnete Dosis einnehmen. Damit wird gewährleistet, dass das Arzneimittel seine volle Wirkung entfalten kann und das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Behandlung verringert wird. Ändern Sie die Dosis nur, wenn Ihr Kinderarzt dies angeordnet hat.

Ihr Kinderarzt wird Viread zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verschreiben.

Lesen Sie in den Gebrauchsinformationen der anderen antiretroviralen Arzneimittel nach, wie diese Arzneimittel anzuwenden sind.

Wenn Ihr Kind eine größere Menge von Viread eingenommen hat, als es sollte

Wenn Ihr Kind versehentlich zu viele Viread-Tabletten eingenommen hat, können vermehrt Nebenwirkungen dieses Arzneimittels auftreten (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*). Lassen Sie sich bitte von Ihrem Kinderarzt oder bei der nächsten Notaufnahme beraten. Nehmen Sie die Tablettenflasche mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Ihr Kind eingenommen hat.

Wenn Ihr Kind die Einnahme von Viread vergessen hat

Es ist wichtig, dass Ihr Kind keine Einnahme von Viread auslässt. Wenn Ihr Kind eine Dosis vergessen hat, überprüfen Sie, wie viel Zeit seit der vorgesehenen Einnahme vergangen ist.

- **Wenn weniger als 12 Stunden** seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, sollte Ihr Kind die Einnahme so bald wie möglich nachholen und dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit einnehmen.
- **Wenn mehr als 12 Stunden** seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, sollte Ihr Kind die versäumte Dosis nicht mehr nachholen. Warten Sie und geben Sie die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt. Geben Sie nicht die doppelte Menge, wenn Ihr Kind die vorherige Einnahme vergessen hat.

Wenn Ihr Kind sich weniger als eine Stunde nach der Einnahme von Viread übergeben hat, geben Sie ihm eine weitere Tablette. Ihr Kind braucht keine weitere Tablette einzunehmen, wenn es sich mehr als 1 Stunde nach der Einnahme von Viread übergeben hat.

Wenn Ihr Kind die Einnahme von Viread abbricht

Ihr Kind darf die Einnahme von Viread nicht ohne Anweisung Ihres Kinderarztes abbrechen. Das Abbrechen der Behandlung mit Viread kann zu einer verringerten Wirksamkeit der von Ihrem Kinderarzt verordneten Therapie führen.

Wenn Ihr Kind mit HIV und zusätzlich mit dem Hepatitis B Virus infiziert ist, ist es sehr wichtig, dass Sie seine Behandlung mit Viread nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Kinderarzt absetzen. Bei einigen Patienten zeigten Blutuntersuchungen oder Symptome eine Verschlechterung der Hepatitis nach dem Absetzen von Viread. Möglicherweise müssen Sie bei Ihrem Kind noch mehrere Monate nach Behandlungsende Bluttests durchführen lassen. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder -zirrhose wird das Abbrechen der Behandlung nicht empfohlen, da dies zu einer Verschlechterung der Hepatitis Ihres Kindes führen kann.

- Sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt, bevor Ihr Kind die Einnahme von Viread aus irgendeinem Grund abbricht, insbesondere wenn es an einer Nebenwirkung oder einer anderen Erkrankung leidet.
- Teilen Sie Ihrem Kinderarzt bitte unverzüglich alle neuen oder ungewöhnlichen Symptome mit, die Ihnen nach dem Absetzen der Behandlung bei Ihrem Kind auffallen, vor allem Symptome, die Sie mit dessen Hepatitis-B-Infektion in Zusammenhang bringen.
- Kontaktieren Sie Ihren Kinderarzt, bevor Ihr Kind wieder mit der Einnahme von Viread beginnt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Kinderarzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Kinderarzt wird Ihr Kind auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen: sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Kinderarzt

- **Laktatazidose** (Überschuss an Milchsäure im Blut) ist eine **seltene** (bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftretende) aber schwerwiegende Nebenwirkung, die tödlich sein kann. Die folgenden Nebenwirkungen können Anzeichen einer Laktatazidose sein:
 - tiefes, schnelles Atmen
 - Schläfrigkeit
 - Übelkeit, Erbrechen und Magenschmerzen

→ **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Kinderarzt**, wenn Sie glauben, dass Ihr Kind möglicherweise eine **Laktatazidose** hat.

Weitere mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **gelegentlich** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten können):

- **Schmerzen im Oberbauch**, die durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse verursacht werden
- Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **seltener** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftreten können):

- Nierenentzündung, **Ausscheiden von großen Urinmengen und Durstgefühl**
- **Veränderungen des Urins und Rückenschmerzen**, die durch Nierenprobleme, einschließlich Nierenversagen, verursacht werden
- Erweichung der Knochen (mit **Knochenschmerzen** und manchmal zu Knochenbrüchen führend), die durch Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen verursacht sein können
- **Fettleber**

→ **Falls Sie glauben, dass Ihr Kind eine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen hat, sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt.**

Die häufigsten Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **sehr häufig** vor (Nebenwirkungen, die bei mindestens 10 von 100 Patienten auftreten können):

- Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Schwindelgefühl, Hautausschlag, Schwächegefühl

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- verringerte Phosphatwerte im Blut

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **häufig** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 10 von 100 Patienten auftreten können):

- Blähungen

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Leberprobleme

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **gelegentlich** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten können):

- Muskelabbau, Muskelschmerzen oder -schwäche

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Abnahme der Kaliumkonzentration im Blut
- erhöhtes Kreatinin im Blut
- Probleme mit der Bauchspeicheldrüse

Muskelabbau, Erweichung der Knochen (mit Knochenschmerzen und manchmal zu Knochenbrüchen führend), Muskelschmerzen, Muskelschwäche und die Abnahme der Kalium- oder Phosphatkonzentration im Blut können durch Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen verursacht sein.

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **selten** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftreten können):

- Schmerzen im Oberbauch, die durch eine Entzündung der Leber verursacht werden
- Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge oder des Halses (Angioödem)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bei Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an Ihren Kinderarzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Viread aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach {Verwendbar bis} angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Viread enthält

- **Der Wirkstoff ist:** Tenofovir. Jede Viread Filmtablette enthält 163 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat).
- **Die sonstigen Bestandteile sind:** Mikrokristalline Cellulose (E460), vorverkleisterte Stärke, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat (E572) welche den Tablettenkern bilden sowie Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171) und Triacetin (E1518), die den Tablettenfilm bilden. Siehe auch Abschnitt 2 „Viread enthält Lactose“.

Wie Viread aussieht und Inhalt der Packung

Viread 163 mg Filmtabletten sind weiße, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 10,7 mm. Die Tabletten sind auf der einen Seite mit „GSI“ und auf der anderen Seite mit „200“ geprägt. Viread 163 mg Filmtabletten sind in Flaschen mit 30 Tabletten erhältlich. Jede Flasche enthält ein Silicagel-Trockenmittel, das Ihre Tabletten schützt und nicht herausgenommen werden darf. Das Silicagel-Trockenmittel befindet sich in einem eigenen Beutel oder Behälter und darf nicht eingenommen werden.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons, die 1 Flasche mit 30 Filmtabletten und 3 Flaschen mit jeweils 30 Filmtabletten enthalten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

Hersteller:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJ}.

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Viread 204 mg Filmtabletten Tenofovirdisoproxil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Kinderarzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bei Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an Ihren Kinderarzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Viread und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Viread einnimmt?
3. Wie ist Viread einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viread aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Viread und wofür wird es angewendet?

Viread enthält den Wirkstoff *Tenofovirdisoproxil*. Dieser Wirkstoff ist eine *antiretrovirale* oder antivirale Substanz, die zur Behandlung einer HIV-Infektion dient. Tenofovir ist ein *Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer*, allgemein als NRTI bezeichnet. Er bewirkt eine Störung der normalen Aktivität eines Enzyms (*Reverse Transkriptase*), das für die Vermehrung des Virus wichtig ist. Zur Behandlung einer HIV-Infektion muss Viread stets in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden.

Viread 204 mg Tabletten dienen zur Behandlung einer Infektion mit HIV (Humanes Immundefizienzvirus).

Viread 204 mg Tabletten sind zur Anwendung bei Kindern bestimmt. Sie sind nur geeignet für:

- **Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren,**
- **die 28 kg bis unter 35 kg wiegen und**
- **bereits mit anderen Arzneimitteln gegen HIV behandelt wurden,** und bei denen diese Arzneimittel aufgrund einer Resistenzentwicklung nicht mehr voll wirksam sind oder Nebenwirkungen verursacht haben.

Dieses Arzneimittel ist kein Heilmittel gegen eine HIV-Infektion. Ihr Kind kann während der Einnahme von Viread weiterhin Infektionen oder andere HIV-assoziierte Erkrankungen bekommen. Ihr Kind kann HIV auch weiterhin auf andere Menschen übertragen. Deshalb ist es wichtig, dass Sie geeignete Maßnahmen treffen, um eine Ansteckung anderer Menschen zu vermeiden.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Viread einnimmt?

Viread darf nicht gegeben werden,

- **wenn Ihr Kind allergisch** gegen Tenofovir, Tenofovirdisoproxilfumarat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.
→ Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Kinderarzt, falls dies auf Ihr Kind zutrifft, **und geben Sie Viread Ihrem Kind nicht.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Viread 204 mg Tabletten sind nur für **Kinder** geeignet, **die bereits** mit anderen Arzneimitteln gegen HIV **behandelt wurden**, und bei denen diese Arzneimittel aufgrund einer Resistenzentwicklung nicht mehr voll wirksam sind oder Nebenwirkungen verursacht haben.
- **Berücksichtigen Sie das Alter und das Körpergewicht Ihres Kindes**, um herauszufinden, ob Viread 204 mg Tabletten geeignet sind, siehe *Kinder und Jugendliche*.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt oder Apotheker, bevor Sie Ihrem Kind Viread geben.

- **Achten Sie darauf, andere Personen nicht anzustecken:** Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels kann Ihr Kind HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind früher eine Nierenerkrankung hatte oder wenn Untersuchungen auf Nierenprobleme hingewiesen haben.** Viread darf nicht an Kinder mit Nierenproblemen gegeben werden. Viread kann während der Behandlung Auswirkungen auf die Nieren Ihres Kindes haben. Vor Beginn der Behandlung mit Viread wird Ihr Kinderarzt möglicherweise Blutuntersuchungen anordnen, um die Nierenfunktion Ihres Kindes zu kontrollieren. Möglicherweise ordnet Ihr Kinderarzt während der Behandlung Blutuntersuchungen an, um die Funktion der Nieren Ihres Kindes zu überwachen.

Viread sollte nicht mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die die Nieren Ihres Kindes schädigen können (siehe *Einnahme von Viread zusammen mit anderen Arzneimitteln*). Falls dies jedoch unvermeidbar ist, wird Ihr Kinderarzt einmal wöchentlich die Nierenfunktion Ihres Kindes kontrollieren.

- **Knochenerkrankungen.** Bei einigen erwachsenen HIV-infizierten Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bemerken, sprechen Sie bitte mit Ihrem Kinderarzt.

Knochenprobleme (die manchmal zu Knochenbrüchen führen) können auch in Folge von Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen auftreten (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).

- **Sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt, wenn Ihr Kind an einer Lebererkrankung, einschließlich einer Hepatitis, leidet oder gelitten hat.** Patienten mit einer Lebererkrankung wie einer chronischen Hepatitis B oder C, die antiretrovirale Arzneimittel erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise tödlich verlaufender Leberkomplikationen. Wenn Ihr Kind eine Hepatitis-B-Infektion hat, wird Ihr Kinderarzt das bestmögliche Behandlungsschema für Ihr Kind auswählen. Wenn Ihr Kind in seiner Vorgeschichte eine Lebererkrankung oder eine chronische Hepatitis-B-Infektion hat, wird Ihr Kinderarzt möglicherweise Blutuntersuchungen zur sorgfältigen Überwachung der Leberfunktion Ihres Kindes durchführen.
- **Achten Sie auf Infektionen.** Wenn bei Ihrem Kind eine fortgeschrittene HIV-Infektion (AIDS) vorliegt und es zusätzlich eine Infektion hat, können ab dem Beginn der Therapie mit Viread Infektions- und Entzündungssymptome auftreten, oder die Symptome einer vorbestehenden Infektion können sich verschlechtern. Solche Symptome können darauf schließen lassen, dass das verbesserte Immunsystem des Körpers Ihres Kindes sich gegen die Infektion zur Wehr setzt. Achten Sie kurz nach Beginn der Behandlung Ihres Kindes mit Viread auf Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion. **Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Kinderarzt, falls Sie Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion bemerken.**

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können bei Ihrem Kind nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung seiner HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift).

Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie bei Ihrem Kind irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Kinderarzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

Kinder und Jugendliche

Viread 204 mg Tabletten sind **nur geeignet** für:

- **Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren,**
- **die 28 kg bis unter 35 kg wiegen und**
- **bereits mit anderen Arzneimitteln gegen HIV behandelt wurden, und bei denen diese Arzneimittel aufgrund einer Resistenzentwicklung nicht mehr voll wirksam sind oder Nebenwirkungen verursacht haben.**

Viread 204 mg Tabletten sind für die folgenden Gruppen **nicht** geeignet:

- **Nicht für** Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 28 kg oder 35 kg und darüber. Wenden Sie sich an Ihren Kinderarzt, wenn das Körpergewicht Ihres Kindes außerhalb des erlaubten Bereichs liegt.
- **Nicht für** Kinder und Jugendliche in einem Alter von unter 6 Jahren oder 12 Jahren und älter.
- **Nicht für** Kinder und Jugendliche egal welchen Alters, **die mit HBV (Hepatitis-B-Virus) infiziert sind.**

Zur Dosierung siehe Abschnitt 3, *Wie ist Viread einzunehmen?*

Einnahme von Viread zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Kinderarzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt, andere Arzneimittel einzunehmen.

- **Geben Sie Viread Ihrem Kind nicht,** wenn es bereits andere Arzneimittel einnimmt, die Tenofovirdisoproxilfumarat oder Tenofoviralafenamid enthalten. Geben Sie Viread nicht zusammen mit Arzneimitteln, die Adefovirdipivoxil (ein Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis B) enthalten.

- **Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Kinderarzt informieren, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel anwendet, die dessen Nieren schädigen können.**

Dazu gehören:

- Aminoglykoside, Pentamidin oder Vancomycin (bei bakteriellen Infektionen)
 - Amphotericin B (bei Pilzkrankungen)
 - Foscarnet, Ganciclovir oder Cidofovir (bei Virusinfektionen)
 - Interleukin-2 (zur Krebsbehandlung)
 - Adefovirdipivoxil (bei HBV-Infektionen)
 - Tacrolimus (zur Unterdrückung des Immunsystems)
 - Nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAIDs, zur Linderung von Knochen- oder Muskelschmerzen).
- **Andere, Didanosin enthaltende Arzneimittel (zur Behandlung der HIV-Infektion):** Die gleichzeitige Einnahme von Viread mit anderen antiviralen Arzneimitteln, die Didanosin enthalten, kann den Blutspiegel von Didanosin ansteigen lassen und die CD4-Zellzahl reduzieren. Selten wurde über eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse und eine Laktatazidose (Überschuss an Milchsäure im Blut), die manchmal tödlich ausgingen, bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Tenofovirdisoproxilfumarat und Didanosin enthalten, berichtet. Ihr Kinderarzt wird gewissenhaft abwägen, ob Ihr Kind mit Tenofovirdisoproxilfumarat und Didanosin in Kombination behandelt werden soll.
 - **Es ist auch wichtig, dass Sie mit Ihrem Kinderarzt sprechen,** wenn Ihr Kind Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion einnimmt.

Einnahme von Viread zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Geben Sie Viread zusammen mit einer Mahlzeit (z.B. einer vollen Mahlzeit oder einem Snack).

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Ihr Kind schwanger ist oder stillt, oder vermutet, schwanger zu sein, fragen Sie vor dessen Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Kinderarzt oder Apotheker um Rat.

- **Ihr Kind darf Viread während der Schwangerschaft nur anwenden,** wenn Ihr Kinderarzt dies ausdrücklich mit Ihnen besprochen hat. Obwohl zur Einnahme von Viread während der Schwangerschaft begrenzte klinische Daten vorliegen, wird es üblicherweise nicht angewendet, wenn es nicht absolut unerlässlich ist.
- **Ihr Kind sollte, wenn möglich, eine Schwangerschaft** während der Behandlung mit Viread **vermeiden.** Ihr Kind muss während der Behandlung mit Viread unbedingt eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anwenden, wenn es sexuell aktiv ist.
- **Falls Ihr Kind schwanger wird,** besprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt den möglichen Nutzen und die Risiken der antiretroviralen Behandlung für Ihr Kind und dessen Baby.
- **Wenn Ihr Kind Viread während der Schwangerschaft eingenommen hat,** kann Ihr Kinderarzt regelmäßige Blutuntersuchungen und andere diagnostische Tests anordnen, um die Entwicklung des Babys zu überwachen. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Arzneimittel wie Viread (NRTIs) eingenommen haben, überwiegt der Nutzen durch den Schutz vor dem Virus das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen.

- **Ihr Kind darf während der Behandlung mit Viread nicht stillen.** Der Grund ist, dass der Wirkstoff dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übertritt.
- Ihr Kind darf nicht stillen, um eine Übertragung des Virus über die Muttermilch auf das Baby zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Viread kann Schwindelgefühle hervorrufen. Wenn Ihrem Kind unter der Behandlung mit Viread schwindelig wird, darf es sich **nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Fahrrad fahren** und darf keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Viread enthält Lactose

Sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt, bevor Sie Ihrem Kind dieses Arzneimittel geben, wenn es Lactose nicht verträgt, oder wenn es eine Unverträglichkeit gegenüber irgendwelchen anderen Zuckerarten hat.

3. Wie ist Viread einzunehmen?

- **Ihr Kind muss dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Kinderarzt oder Apotheker einnehmen.** Fragen Sie bei Ihrem Kinderarzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt:

- **Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die zwischen 28 kg und unter 35 kg wiegen:** 1 Tablette täglich zu einer Mahlzeit (z.B. einer vollen Mahlzeit oder einem Snack).

Ihr Kinderarzt wird das Körpergewicht Ihres Kindes überwachen.

Ihr Kind muss stets die vom Kinderarzt verordnete Dosis einnehmen. Damit wird gewährleistet, dass das Arzneimittel seine volle Wirkung entfalten kann und das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Behandlung verringert wird. Ändern Sie die Dosis nur, wenn Ihr Kinderarzt dies angeordnet hat.

Ihr Kinderarzt wird Viread zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verschreiben.

Lesen Sie in den Gebrauchsinformationen der anderen antiretroviralen Arzneimittel nach, wie diese Arzneimittel anzuwenden sind.

Wenn Ihr Kind eine größere Menge von Viread eingenommen hat, als es sollte

Wenn Ihr Kind versehentlich zu viele Viread-Tabletten eingenommen hat, können vermehrt Nebenwirkungen dieses Arzneimittels auftreten (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*). Lassen Sie sich bitte von Ihrem Kinderarzt oder bei der nächsten Notaufnahme beraten. Nehmen Sie die Tablettenflasche mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Ihr Kind eingenommen hat.

Wenn Ihr Kind die Einnahme von Viread vergessen hat

Es ist wichtig, dass Ihr Kind keine Einnahme von Viread auslässt. Wenn Ihr Kind eine Dosis vergessen hat, überprüfen Sie, wie viel Zeit seit der vorgesehenen Einnahme vergangen ist.

- **Wenn weniger als 12 Stunden** seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, sollte Ihr Kind die Einnahme so bald wie möglich nachholen und dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit einnehmen.
- **Wenn mehr als 12 Stunden** seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, sollte Ihr Kind die versäumte Dosis nicht mehr nachholen. Warten Sie und geben Sie die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt. Geben Sie nicht die doppelte Menge, wenn Ihr Kind die vorherige Einnahme vergessen hat.

Wenn Ihr Kind sich weniger als eine Stunde nach der Einnahme von Viread übergeben hat, geben Sie ihm eine weitere Tablette. Ihr Kind braucht keine weitere Tablette einzunehmen, wenn es sich mehr als 1 Stunde nach der Einnahme von Viread übergeben hat.

Wenn Ihr Kind die Einnahme von Viread abbricht

Ihr Kind darf die Einnahme von Viread nicht ohne Anweisung Ihres Kinderarztes abbrechen. Das Abbrechen der Behandlung mit Viread kann zu einer verringerten Wirksamkeit der von Ihrem Kinderarzt verordneten Therapie führen.

Wenn Ihr Kind mit HIV und zusätzlich mit dem Hepatitis B Virus infiziert ist, ist es sehr wichtig, dass Sie seine Behandlung mit Viread nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Kinderarzt absetzen. Bei einigen Patienten zeigten Blutuntersuchungen oder Symptome eine Verschlechterung der Hepatitis nach dem Absetzen von Viread. Möglicherweise müssen Sie bei Ihrem Kind noch mehrere Monate nach Behandlungsende Bluttests durchführen lassen. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder -zirrhose wird das Abbrechen der Behandlung nicht empfohlen, da dies zu einer Verschlechterung der Hepatitis Ihres Kindes führen kann.

- Sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt, bevor Ihr Kind die Einnahme von Viread aus irgendeinem Grund abbricht, insbesondere wenn es an einer Nebenwirkung oder einer anderen Erkrankung leidet.
- Teilen Sie Ihrem Kinderarzt bitte unverzüglich alle neuen oder ungewöhnlichen Symptome mit, die Ihnen nach dem Absetzen der Behandlung bei Ihrem Kind auffallen, vor allem Symptome, die Sie mit dessen Hepatitis-B-Infektion in Zusammenhang bringen.
- Kontaktieren Sie Ihren Kinderarzt, bevor Ihr Kind wieder mit der Einnahme von Viread beginnt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Kinderarzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Kinderarzt wird Ihr Kind auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen: sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Kinderarzt

- **Laktatazidose** (Überschuss an Milchsäure im Blut) ist eine **seltene** (bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftretende) aber schwerwiegende Nebenwirkung, die tödlich sein kann. Die folgenden Nebenwirkungen können Anzeichen einer Laktatazidose sein:
 - tiefes, schnelles Atmen
 - Schläfrigkeit
 - Übelkeit, Erbrechen und Magenschmerzen

→ **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Kinderarzt**, wenn Sie glauben, dass Ihr Kind möglicherweise eine **Laktatazidose** hat.

Weitere mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **gelegentlich** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten können):

- **Schmerzen im Oberbauch**, die durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse verursacht werden
- Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **selten** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftreten können):

- Nierenentzündung, **Ausscheiden von großen Urinmengen und Durstgefühl**
- **Veränderungen des Urins und Rückenschmerzen**, die durch Nierenprobleme, einschließlich Nierenversagen, verursacht werden
- Erweichung der Knochen (mit **Knochenschmerzen** und manchmal zu Knochenbrüchen führend), die durch Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen verursacht sein können
- **Fettleber**

→ **Falls Sie glauben, dass Ihr Kind eine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen hat, sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt.**

Die häufigsten Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **sehr häufig** vor (Nebenwirkungen, die bei mindestens 10 von 100 Patienten auftreten können):

- Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Schwindelgefühl, Hautausschlag, Schwächegefühl

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- verringerte Phosphatwerte im Blut

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **häufig** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 10 von 100 Patienten auftreten können):

- Blähungen

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Leberprobleme

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **gelegentlich** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten können):

- Muskelabbau, Muskelschmerzen oder -schwäche

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Abnahme der Kaliumkonzentration im Blut
- erhöhtes Kreatinin im Blut
- Probleme mit der Bauchspeicheldrüse

Muskelabbau, Erweichung der Knochen (mit Knochenschmerzen und manchmal zu Knochenbrüchen führend), Muskelschmerzen, Muskelschwäche und die Abnahme der Kalium- oder Phosphatkonzentration im Blut können durch Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen verursacht sein.

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **selten** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftreten können):

- Schmerzen im Oberbauch, die durch eine Entzündung der Leber verursacht werden
- Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge oder des Halses (Angioödem)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bei Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an Ihren Kinderarzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Viread aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach {Verwendbar bis} angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Viread enthält

- **Der Wirkstoff ist:** Tenofovir. Jede Viread Filmtablette enthält 204 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat).
- **Die sonstigen Bestandteile sind:** Mikrokristalline Cellulose (E460), vorverkleisterte Stärke, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat (E572) welche den Tablettenkern bilden sowie Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171) und Triacetin (E1518), die den Tablettenfilm bilden. Siehe auch Abschnitt 2 „Viread enthält Lactose“.

Wie Viread aussieht und Inhalt der Packung

Viread 204 mg Filmtabletten sind weiße, kapselförmige Filmtabletten mit den Abmessungen 15,4 mm x 7,3 mm. Die Tabletten sind auf der einen Seite mit „GSI“ und auf der anderen Seite mit „250“ geprägt. Viread 204 mg Filmtabletten sind in Flaschen mit 30 Tabletten erhältlich. Jede Flasche enthält ein Silicagel-Trockenmittel, das Ihre Tabletten schützt und nicht herausgenommen werden darf. Das Silicagel-Trockenmittel befindet sich in einem eigenen Beutel oder Behälter und darf nicht eingenommen werden.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons, die 1 Flasche mit 30 Filmtabletten und 3 Flaschen mit jeweils 30 Filmtabletten enthalten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

Hersteller:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva
Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

България
Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg
Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJ}.

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Viread 245 mg Filmtabletten Tenofovirdisoproxil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Viread und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Viread beachten?
3. Wie ist Viread einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viread aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Wenn Viread Ihrem Kind verschrieben wurde, beachten Sie bitte, dass alle Informationen in dieser Packungsbeilage an Ihr Kind gerichtet sind (deuten Sie den Text in diesem Fall bitte als „Ihr Kind“ anstatt „Sie“).

1. Was ist Viread und wofür wird es angewendet?

Viread enthält den Wirkstoff *Tenofovirdisoproxil*. Dieser Wirkstoff ist eine *antiretrovirale* oder antivirale Substanz, die zur Behandlung einer HIV- oder HBV-Infektion oder beider Infektionen dient. Tenofovir ist ein *Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer*, allgemein als NRTI bezeichnet. Er bewirkt eine Störung der normalen Aktivität von Enzymen (bei HIV *Reverse Transkriptase*; bei Hepatitis B *DNA-Polymerase*), die für die Vermehrung der Viren wichtig ist. Zur Behandlung einer HIV-Infektion muss Viread stets in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden.

Viread 245 mg Tabletten dienen zur Behandlung einer Infektion mit HIV (Humanes Immundefizienzvirus). Die Tabletten sind geeignet für:

- **Erwachsene**
- **Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren, die bereits mit anderen Arzneimitteln gegen HIV behandelt wurden**, und bei denen diese Arzneimittel aufgrund einer Resistenzentwicklung nicht mehr voll wirksam sind oder Nebenwirkungen verursacht haben.

Viread 245 mg Tabletten werden auch zur Behandlung der chronischen Hepatitis B, einer Infektion mit HBV (Hepatitis-B-Virus) **angewendet**. Die Tabletten sind geeignet für:

- **Erwachsene**
- **Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren.**

Sie müssen nicht mit HIV infiziert sein, damit Sie mit Viread gegen HBV behandelt werden können.

Dieses Arzneimittel ist kein Heilmittel gegen eine HIV-Infektion. Sie können während der Einnahme von Viread weiterhin Infektionen oder andere HIV-assoziierte Erkrankungen bekommen. Sie können HIV oder HBV auch weiterhin auf andere Menschen übertragen. Deshalb ist es wichtig, dass Sie geeignete Maßnahmen treffen, um eine Ansteckung anderer Menschen zu vermeiden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Viread beachten?

Viread darf nicht eingenommen werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Tenofovir, Tenofoviridisoproxilfumarat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
→ Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, falls dies auf Sie zutrifft, und nehmen Sie Viread nicht ein.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Viread einnehmen.

- **Achten Sie darauf, andere Personen nicht anzustecken:** Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern. Viread verhindert nicht die Übertragung von HBV auf andere durch sexuellen Kontakt oder kontaminiertes Blut. Sie müssen weiterhin Vorsichtsmaßnahmen treffen, um dies zu verhindern.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie früher eine Nierenerkrankung hatten oder wenn Untersuchungen auf Nierenprobleme hingewiesen haben.** Viread darf nicht von Jugendlichen mit Nierenproblemen eingenommen werden. Vor Beginn der Behandlung mit Viread wird Ihr Arzt möglicherweise Blutuntersuchungen anordnen, um Ihre Nierenfunktion zu kontrollieren. Viread kann während der Behandlung Auswirkungen auf Ihre Nieren haben. Möglicherweise ordnet Ihr Arzt während Ihrer Behandlung Blutuntersuchungen an, um die Funktion Ihrer Nieren zu überwachen. Falls Sie ein Erwachsener sind, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise raten, die Tabletten seltener als in der üblichen Dosierung einzunehmen. Verringern Sie die verschriebene Dosis bitte nur nach Anweisung Ihres Arztes.

Viread sollte nicht mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die Ihre Nieren schädigen können (siehe *Einnahme von Viread zusammen mit anderen Arzneimitteln*). Falls dies jedoch unvermeidbar ist, wird Ihr Arzt einmal wöchentlich Ihre Nierenfunktion kontrollieren.

- **Knochenerkrankungen.** Bei einigen erwachsenen HIV-infizierten Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Knochenprobleme (die manchmal zu Knochenbrüchen führen) können auch in Folge von Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen auftreten (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).

- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer Lebererkrankung, einschließlich einer Hepatitis, leiden oder gelitten haben.** Patienten mit einer Lebererkrankung wie einer chronischen Hepatitis B oder C, die antiretrovirale Arzneimittel erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise tödlich verlaufender

Leberkomplikationen. Wenn Sie eine Hepatitis-B-Infektion haben, wird Ihr Arzt das bestmögliche Behandlungsschema für Sie auswählen. Wenn Sie in Ihrer Vorgeschichte eine Lebererkrankung oder eine chronische Hepatitis-B-Infektion haben, wird Ihr Arzt möglicherweise Blutuntersuchungen zur sorgfältigen Überwachung Ihrer Leberfunktion durchführen.

- **Achten Sie auf Infektionen.** Wenn bei Ihnen eine fortgeschrittene HIV-Infektion (AIDS) vorliegt und Sie zusätzlich eine Infektion haben, können ab dem Beginn der Therapie mit Viread Infektions- und Entzündungssymptome auftreten, oder die Symptome einer vorbestehenden Infektion können sich verschlechtern. Solche Symptome können darauf schließen lassen, dass das verbesserte Immunsystem Ihres Körpers sich gegen die Infektion zur Wehr setzt. Achten Sie kurz nach Beginn Ihrer Behandlung mit Viread auf Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion. **Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, falls Sie Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion bemerken.

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, falls Sie älter als 65 Jahre sind.** Die Anwendung von Viread wurde nicht bei Patienten im Alter von über 65 Jahren untersucht. Falls Sie älter sind und Ihr Arzt Ihnen Viread verordnet hat, wird er Sie sorgfältig beobachten.

Kinder und Jugendliche

Viread 245 mg Tabletten sind **geeignet** für:

- **HIV-1-infizierte Jugendliche von 12 bis unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die bereits mit anderen Arzneimitteln gegen HIV behandelt wurden**, und bei denen diese Arzneimittel aufgrund einer Resistenzentwicklung nicht mehr voll wirksam sind oder Nebenwirkungen verursacht haben.
- **HBV-infizierte Jugendliche von 12 bis unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg.**

Viread 245 mg Tabletten sind für folgende Patientengruppen **nicht geeignet**:

- **Nicht für Kinder unter 12 Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind**
- **Nicht für Kinder unter 12 Jahren, die mit HBV infiziert sind.**

Zur Dosierung siehe Abschnitt 3, *Wie ist Viread einzunehmen?*

Einnahme von Viread zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

- **Setzen Sie andere Arzneimittel gegen HIV nicht ab**, die Ihr Arzt Ihnen verschrieben hat, wenn Sie mit der Einnahme von Viread beginnen und gleichzeitig mit HIV und mit HBV infiziert sind.

- **Nehmen Sie Viread nicht ein**, wenn Sie bereits andere Arzneimittel einnehmen, die Tenofoviridisoproxilfumarat oder Tenofoviralfenamid enthalten. Nehmen Sie Viread nicht zusammen mit Arzneimitteln ein, die Adefovirdipivoxil (ein Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis B) enthalten.
- **Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, die Ihre Nieren schädigen können.**

Dazu gehören:

- Aminoglykoside, Pentamidin oder Vancomycin (bei bakteriellen Infektionen),
 - Amphotericin B (bei Pilzkrankungen),
 - Foscarnet, Ganciclovir oder Cidofovir (bei Virusinfektionen),
 - Interleukin-2 (zur Krebsbehandlung),
 - Adefovirdipivoxil (bei HBV-Infektionen),
 - Tacrolimus (zur Unterdrückung des Immunsystems)
 - Nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAIDs, zur Linderung von Knochen- oder Muskelschmerzen).
- **Andere, Didanosin enthaltende Arzneimittel (zur Behandlung der HIV-Infektion):** Die gleichzeitige Einnahme von Viread mit anderen antiviralen Arzneimitteln, die Didanosin enthalten, kann den Blutspiegel von Didanosin ansteigen lassen und die CD4-Zellzahl reduzieren. Selten wurde über eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse und eine Laktatazidose (Überschuss an Milchsäure im Blut), die manchmal tödlich ausgingen, bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin enthalten, berichtet. Ihr Arzt wird gewissenhaft abwägen, ob Sie mit Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin in Kombination behandelt werden sollen.
 - **Es ist auch wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt sprechen**, wenn Sie Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion einnehmen.

Einnahme von Viread zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nehmen Sie Viread zusammen mit einer Mahlzeit ein (z.B. einer vollen Mahlzeit oder einem Snack).

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- **Sie dürfen Viread während der Schwangerschaft nur anwenden**, wenn Ihr Arzt dies ausdrücklich mit Ihnen besprochen hat. Obwohl zur Einnahme von Viread während der Schwangerschaft begrenzte klinische Daten vorliegen, wird es üblicherweise nicht angewendet, wenn es nicht absolut unerlässlich ist.
- **Vermeiden Sie, wenn möglich, eine Schwangerschaft**, während der Behandlung mit Viread. Sie müssen während der Behandlung mit Viread unbedingt eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anwenden.
- **Falls Sie schwanger werden** oder eine Schwangerschaft planen, besprechen Sie mit Ihrem Arzt den möglichen Nutzen und die Risiken Ihrer antiretroviralen Behandlung für Sie und Ihr Kind.

- **Wenn Sie Viread während der Schwangerschaft eingenommen haben,** kann Ihr Arzt Sie zu regelmäßigen Blutuntersuchungen und anderen diagnostischen Tests einbestellen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft NRTIs eingenommen haben, überwiegt der Nutzen durch den Schutz vor HIV das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen.
- **Sie dürfen während der Behandlung mit Viread nicht stillen.** Der Grund ist, dass der Wirkstoff dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übertritt.
- HIV- oder HBV-infizierte Frauen dürfen nicht stillen, um eine Übertragung des Virus über die Muttermilch auf ihr Kind zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Viread kann Schwindelgefühle hervorrufen. Wenn Ihnen unter der Behandlung mit Viread schwindelig wird, **setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs, fahren Sie nicht Fahrrad** und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.

Viread enthält Lactose

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn Sie Lactose nicht vertragen, oder wenn Sie eine Unverträglichkeit gegenüber irgendwelchen anderen Zuckerarten haben.

3. Wie ist Viread einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt:

- **Erwachsene:** 1 Tablette täglich zu einer Mahlzeit (z.B. einer vollen Mahlzeit oder einem Snack).
- **Jugendliche von 12 bis unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg:** 1 Tablette täglich zu einer Mahlzeit (z.B. einer vollen Mahlzeit oder einem Snack).

Falls Sie starke Schluckbeschwerden haben, können Sie die Tablette mit der Spitze eines Löffels zerdrücken. Mischen Sie die zerdrückte Tablette mit ungefähr 100 ml (ein halbes Glas) Wasser, Orangensaft oder Traubensaft und trinken Sie das Glas dann unverzüglich aus.

- **Nehmen Sie stets die von Ihrem Arzt verordnete Dosis ein.** Damit wird gewährleistet, dass Ihr Arzneimittel seine volle Wirkung entfalten kann und das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Behandlung verringert wird. Ändern Sie Ihre Dosis nur, wenn Ihr Arzt dies angeordnet hat.
- **Falls Sie ein Erwachsener sind und an einer Nierenerkrankung leiden,** wird Ihr Arzt Sie möglicherweise anweisen, Viread weniger häufig einzunehmen.
- Wenn Sie mit HBV infiziert sind, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise raten, einen HIV-Test durchführen zu lassen, um auszuschließen, dass Sie gleichzeitig mit HIV und HBV infiziert sind.

Lesen Sie in den Gebrauchsinformationen der anderen antiretroviralen Arzneimittel nach, wie diese Arzneimittel anzuwenden sind.

Wenn Sie eine größere Menge von Viread eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Viread-Tabletten eingenommen haben, können vermehrt Nebenwirkungen dieses Arzneimittels auftreten (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*). Lassen Sie sich bitte von Ihrem Arzt oder bei der nächsten Notaufnahme beraten. Nehmen Sie die Tablettenflasche mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Viread vergessen haben

Es ist wichtig, dass Sie keine Einnahme von Viread auslassen. Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, überprüfen Sie, wie viel Zeit seit der vorgesehenen Einnahme vergangen ist.

- **Wenn weniger als 12 Stunden** seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, holen Sie diese so bald wie möglich nach und nehmen Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.
- **Wenn mehr als 12 Stunden** seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, holen Sie die versäumte Dosis nicht mehr nach. Warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie sich weniger als eine Stunde nach der Einnahme von Viread übergeben haben, müssen Sie eine weitere Tablette einnehmen. Sie brauchen keine weitere Tablette einzunehmen, wenn Sie sich mehr als 1 Stunde nach der Einnahme von Viread übergeben haben.

Wenn Sie die Einnahme von Viread abbrechen

Setzen Sie Viread nicht ohne Anweisung Ihres Arztes ab. Das Abbrechen der Behandlung mit Viread kann zu einer verringerten Wirksamkeit der von Ihrem Arzt verordneten Therapie führen.

Wenn Sie Hepatitis B haben oder zusätzlich mit HIV infiziert sind (Koinfektion), ist es sehr wichtig, dass Sie Ihre Behandlung mit Viread nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt absetzen. Bei einigen Patienten zeigten Blutuntersuchungen oder Symptome eine Verschlechterung der Hepatitis nach dem Absetzen von Viread. Möglicherweise müssen Sie noch mehrere Monate nach Behandlungsende Bluttests durchführen lassen. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder -zirrhose wird das Abbrechen der Behandlung nicht empfohlen, da dies zu einer Verschlechterung Ihrer Hepatitis führen kann.

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie die Einnahme von Viread aus irgendeinem Grund abbrechen, insbesondere wenn Sie unter einer Nebenwirkung oder einer anderen Erkrankung leiden.
- Teilen Sie Ihrem Arzt bitte unverzüglich alle neuen oder ungewöhnlichen Symptome mit, die Ihnen nach dem Absetzen der Behandlung auffallen, vor allem Symptome, die Sie mit Ihrer Hepatitis-B-Infektion in Zusammenhang bringen.
- Kontaktieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie wieder mit der Einnahme von Viread beginnen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem

Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen: sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt

- **Laktatazidose** (Überschuss an Milchsäure im Blut) ist eine **seltene** (bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftretende) aber schwerwiegende Nebenwirkung, die tödlich sein kann. Die folgenden Nebenwirkungen können Anzeichen einer Laktatazidose sein:
 - tiefes, schnelles Atmen
 - Schläfrigkeit
 - Übelkeit, Erbrechen und Magenschmerzen

→ **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt**, wenn Sie glauben, dass Sie möglicherweise eine **Laktatazidose** haben.

Weitere mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **gelegentlich** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten können):

- **Schmerzen im Oberbauch**, die durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse verursacht werden
- Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **seltener** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftreten können):

- Nierenentzündung, **Ausscheiden von großen Urinmengen und Durstgefühl**
- **Veränderungen des Urins und Rückenschmerzen**, die durch Nierenprobleme, einschließlich Nierenversagen, verursacht werden
- Erweichung der Knochen (mit **Knochenschmerzen** und manchmal zu Knochenbrüchen führend), die durch Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen verursacht sein können
- **Fettleber**

→ **Falls Sie glauben, dass Sie eine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.**

Die häufigsten Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **sehr häufig** vor (Nebenwirkungen, die bei mindestens 10 von 100 Patienten auftreten können):

- Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Schwindelgefühl, Hautausschlag, Schwächegefühl

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- verringerte Phosphatwerte im Blut

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **häufig** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 10 von 100 Patienten auftreten können):

- Kopfschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, sich ermüdet fühlen, Bauchblähung, Blähungen

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Leberprobleme

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **gelegentlich** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten können):

- Muskelabbau, Muskelschmerzen oder -schwäche

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Abnahme der Kaliumkonzentration im Blut
- erhöhtes Kreatinin im Blut
- Probleme mit der Bauchspeicheldrüse

Muskelabbau, Erweichung der Knochen (mit Knochenschmerzen und manchmal zu Knochenbrüchen führend), Muskelschmerzen, Muskelschwäche und die Abnahme der Kalium- oder Phosphatkonzentration im Blut können durch Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen verursacht sein.

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **selten** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftreten können):

- Schmerzen im Oberbauch, die durch eine Entzündung der Leber verursacht werden
- Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge oder des Halses (Angioödem)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Viread aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach {Verwendbar bis} angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Viread enthält

- **Der Wirkstoff ist:** Tenofovir. Jede Viread Filmtablette enthält 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat).
- **Die sonstigen Bestandteile sind:** Mikrokristalline Cellulose (E460), Stärke, vorverkleistert, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat (E572) welche den Tablettenkern bilden sowie Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518) und Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132) die den Tablettenfilm bilden. Siehe auch Abschnitt 2 „Viread enthält Lactose“.

Wie Viread aussieht und Inhalt der Packung

Viread 245 mg Filmtabletten sind hellblaue, mandelförmige Filmtabletten mit den Abmessungen 16,8 mm x 10,3 mm. Auf der einen Seite ist „GILEAD“ sowie „4331“ und auf der anderen Seite „300“ aufgeprägt. Viread 245 mg Filmtabletten sind in Flaschen mit 30 Tabletten erhältlich. Jede Flasche enthält ein Silicagel-Trockenmittel, das Ihre Tabletten schützt und nicht herausgenommen werden darf. Das Silicagel-Trockenmittel befindet sich in einem eigenen Beutel oder Behälter und darf nicht eingenommen werden.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons, die 1 Flasche mit 30 Filmtabletten und 3 Flaschen mit jeweils 30 Filmtabletten enthalten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

Hersteller:
Takeda GmbH
Lehnitzstraße 70-98
D-16515 Oranienburg
Deutschland

oder

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Lietuva

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Viread 33 mg/g Granulat Tenofovirdisoproxil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Viread und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Viread beachten?
3. Wie ist Viread einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viread aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Wenn Viread Ihrem Kind verschrieben wurde, beachten Sie bitte, dass alle Informationen in dieser Packungsbeilage an Ihr Kind gerichtet sind (deuten Sie den Text in diesem Fall bitte als „Ihr Kind“ anstatt „Sie“).

1. Was ist Viread und wofür wird es angewendet?

Viread enthält den Wirkstoff *Tenofovirdisoproxil*. Dieser Wirkstoff ist eine *antiretrovirale* oder antivirale Substanz, die zur Behandlung einer HIV- oder HBV-Infektion oder beider Infektionen dient. Tenofovir ist ein *Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer*, allgemein als NRTI bezeichnet. Er bewirkt eine Störung der normalen Aktivität von Enzymen (bei HIV *Reverse Transkriptase*; bei Hepatitis B *DNA-Polymerase*), die für die Vermehrung der Viren wichtig ist. Zur Behandlung einer HIV-Infektion muss Viread stets in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden.

Viread 33 mg/g Granulat dient zur Behandlung einer Infektion mit HIV (Humanes Immundefizienzvirus). Es ist geeignet für:

- **Erwachsene**
- **Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis unter 18 Jahren, die bereits mit anderen Arzneimitteln gegen HIV behandelt wurden**, und bei denen diese Arzneimittel aufgrund einer Resistenzentwicklung nicht mehr voll wirksam sind oder Nebenwirkungen verursacht haben.

Viread 33 mg/g Granulat wird auch zur Behandlung der chronischen Hepatitis B, einer Infektion mit HBV (Hepatitis-B-Virus), angewendet. Es ist geeignet für:

- **Erwachsene**
- **Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren.**

Sie müssen nicht mit HIV infiziert sein, damit Sie mit Viread gegen HBV behandelt werden können.

Dieses Arzneimittel ist kein Heilmittel gegen eine HIV-Infektion. Sie können während der Einnahme von Viread weiterhin Infektionen oder andere HIV-assoziierte Erkrankungen bekommen. Sie können HIV oder HBV auch weiterhin auf andere Menschen übertragen. Deshalb ist es wichtig, dass Sie geeignete Maßnahmen treffen, um eine Ansteckung anderer Menschen zu vermeiden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Viread beachten?

Viread darf nicht eingenommen werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Tenofovir, Tenofovirdisoproxilfumarat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
→ Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, falls dies auf Sie zutrifft, und nehmen Sie Viread nicht ein.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Viread einnehmen.

- **Achten Sie darauf, andere Personen nicht anzustecken:** Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern. Viread verhindert nicht die Übertragung von HBV auf andere durch sexuellen Kontakt oder kontaminiertes Blut. Sie müssen weiterhin Vorsichtsmaßnahmen treffen, um dies zu verhindern.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie früher eine Nierenerkrankung hatten oder wenn Untersuchungen auf Nierenprobleme hingewiesen haben.** Viread darf nicht an Kinder mit Nierenproblemen gegeben werden. Vor Beginn der Behandlung mit Viread wird Ihr Arzt möglicherweise Blutuntersuchungen anordnen, um Ihre Nierenfunktion zu kontrollieren. Viread kann während der Behandlung Auswirkungen auf Ihre Nieren haben. Möglicherweise ordnet Ihr Arzt während Ihrer Behandlung Blutuntersuchungen an, um die Funktion Ihrer Nieren zu überwachen. Falls Sie ein Erwachsener sind, wird Ihr Arzt Sie möglicherweise anweisen, Ihre tägliche Granulatdosis an zu reduzieren. Verringern Sie die verschriebene Dosis bitte nur nach Anweisung Ihres Arztes.

Viread sollte nicht mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die Ihre Nieren schädigen können (siehe *Einnahme von Viread zusammen mit anderen Arzneimitteln*). Falls dies jedoch unvermeidbar ist, wird Ihr Arzt einmal wöchentlich Ihre Nierenfunktion kontrollieren.

- **Knochenerkrankungen.** Bei einigen erwachsenen HIV-infizierten Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Knochenprobleme (die manchmal zu Knochenbrüchen führen) können auch in Folge von Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen auftreten (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).

- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer Lebererkrankung, einschließlich einer Hepatitis, leiden oder gelitten haben.** Patienten mit einer Lebererkrankung wie einer chronischen Hepatitis B oder C, die antiretrovirale Arzneimittel erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise tödlich verlaufender

Leberkomplikationen. Wenn Sie eine Hepatitis-B-Infektion haben, wird Ihr Arzt das bestmögliche Behandlungsschema für Sie auswählen. Wenn Sie in Ihrer Vorgeschichte eine Lebererkrankung oder eine chronische Hepatitis-B-Infektion haben, wird Ihr Arzt möglicherweise Blutuntersuchungen zur sorgfältigen Überwachung Ihrer Leberfunktion durchführen.

- **Achten Sie auf Infektionen.** Wenn bei Ihnen eine fortgeschrittene HIV-Infektion (AIDS) vorliegt und Sie zusätzlich eine Infektion haben, können ab dem Beginn der Therapie mit Viread Infektions- und Entzündungssymptome auftreten, oder die Symptome einer vorbestehenden Infektion können sich verschlechtern. Solche Symptome können darauf schließen lassen, dass das verbesserte Immunsystem Ihres Körpers sich gegen die Infektion zur Wehr setzt. Achten Sie kurz nach Beginn Ihrer Behandlung mit Viread auf Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion. **Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, falls Sie Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion bemerken.

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, falls Sie älter als 65 Jahre sind.** Die Anwendung von Viread wurde nicht bei Patienten im Alter von über 65 Jahren untersucht. Falls Sie älter sind und Ihr Arzt Ihnen Viread verordnet hat, wird er Sie sorgfältig beobachten.

Kinder und Jugendliche

Viread 33 mg/g Granulat ist **nur geeignet** für:

- **HIV-1-infizierte Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis unter 18 Jahren, die bereits mit anderen Arzneimitteln gegen HIV behandelt wurden**, und bei denen diese Arzneimittel aufgrund einer Resistenzentwicklung nicht mehr voll wirksam sind oder Nebenwirkungen verursacht haben
- **HBV-infizierte Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren.**

Viread 33 mg/g Granulat ist für die folgenden Gruppen **nicht** geeignet:

- **Nicht für Kinder unter 2 Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind**
- **Nicht für Kinder unter 12 Jahren, die mit HBV (Hepatitis-B-Virus) infiziert sind.**

Zur Dosierung siehe Abschnitt 3, *Wie ist Viread einzunehmen?*

Einnahme von Viread zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

- **Setzen Sie andere Arzneimittel gegen HIV nicht ab**, die Ihr Arzt Ihnen verschrieben hat, wenn Sie mit der Einnahme von Viread beginnen und gleichzeitig mit HIV und mit HBV infiziert sind.
- **Nehmen Sie Viread nicht ein**, wenn Sie bereits andere Arzneimittel einnehmen, die Tenofoviridisoproxilfumarat oder Tenofoviralfenamid enthalten. Nehmen Sie Viread nicht zusammen mit Arzneimitteln ein, die Adefovirdipivoxil (ein Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis B) enthalten.

- **Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, die Ihre Nieren schädigen können.**

Dazu gehören:

- Aminoglykoside, Pentamidin oder Vancomycin (bei bakteriellen Infektionen)
 - Amphotericin B (bei Pilzkrankungen)
 - Foscarnet, Ganciclovir oder Cidofovir (bei Virusinfektionen)
 - Interleukin-2 (zur Krebsbehandlung)
 - Adefovirdipivoxil (bei HBV-Infektionen)
 - Tacrolimus (zur Unterdrückung des Immunsystems)
 - Nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAIDs, zur Linderung von Knochen- oder Muskelschmerzen).
- **Andere, Didanosin enthaltende Arzneimittel (zur Behandlung der HIV-Infektion):** Die gleichzeitige Einnahme von Viread mit anderen antiviralen Arzneimitteln, die Didanosin enthalten, kann den Blutspiegel von Didanosin ansteigen lassen und die CD4-Zellzahl reduzieren. Selten wurde über eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse und eine Laktatazidose (Überschuss an Milchsäure im Blut), die manchmal tödlich ausgingen, bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Tenofovirdisoproxilfumarat und Didanosin enthalten, berichtet. Ihr Arzt wird gewissenhaft abwägen, ob Sie mit Tenofovirdisoproxilfumarat und Didanosin in Kombination behandelt werden sollen.
 - **Es ist auch wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt sprechen,** wenn Sie Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion einnehmen.

Einnahme von Viread zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Viread Granulat sollte mit einem weichen Nahrungsmittel, das nicht gekaut werden muss (z. B. Joghurt, Apfelmus oder Babynahrung), **gemischt werden.** Das Granulat hat beim Kauen einen sehr bitteren Geschmack.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- **Sie dürfen Viread während der Schwangerschaft nur anwenden,** wenn Ihr Arzt dies ausdrücklich mit Ihnen besprochen hat. Obwohl zur Einnahme von Viread während der Schwangerschaft begrenzte klinische Daten vorliegen, wird es üblicherweise nicht angewendet, wenn es nicht absolut unerlässlich ist.
- **Vermeiden Sie, wenn möglich, eine Schwangerschaft,** während der Behandlung mit Viread. Sie müssen während der Behandlung mit Viread unbedingt eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anwenden.
- **Falls Sie schwanger werden** oder eine Schwangerschaft planen, besprechen Sie mit Ihrem Arzt den möglichen Nutzen und die Risiken Ihrer antiretroviralen Behandlung für Sie und Ihr Kind.
- **Wenn Sie Viread während der Schwangerschaft eingenommen haben,** kann Ihr Arzt Sie zu regelmäßigen Blutuntersuchungen und anderen diagnostischen Tests einbestellen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft NRTIs eingenommen haben, überwiegt der Nutzen durch den Schutz vor HIV das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen.

- **Sie dürfen während der Behandlung mit Viread nicht stillen.** Der Grund ist, dass der Wirkstoff dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übertritt.
- HIV- oder HBV-infizierte Frauen dürfen nicht stillen, um eine Übertragung des Virus über die Muttermilch auf ihr Kind zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Viread kann Schwindelgefühle hervorrufen. Wenn Ihnen unter der Behandlung mit Viread schwindelig wird, **setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs, fahren Sie nicht Fahrrad** und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.

Viread Granulat enthält Mannitol.

Mannitol kann eine leicht abführende Wirkung haben.

3. Wie ist Viread einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt:

- **Erwachsene und Jugendliche von 12 bis unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg:** 245 mg, entsprechend 7,5 Messlöffeln Granulat, einmal täglich.
- **Kinder im Alter von 2 bis unter 12 Jahren:** Die tägliche Dosis ist bei Kindern vom Körpergewicht abhängig. Ihr Kinderarzt wird auf Grundlage des Körpergewichts Ihres Kindes die richtige Dosis Viread Granulat bestimmen.

Viread Granulat sollte mit dem beiliegenden Messlöffel abgemessen werden (siehe Abbildung A):

Jeder gestrichene Messlöffel enthält 1 g Granulat mit 33 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat).



Abbildung A

- Füllen Sie den Messlöffel bis zur Oberkante.
- Streichen Sie das Granulat mit der flachen Kante eines sauberen Messers ab, sodass der Messlöffel vollständig bis zur Oberkante gefüllt ist (siehe Abbildung B).



Abbildung B

- Für 1/2 Messlöffel:
 - Füllen Sie den Messlöffel bis zur seitlichen Markierung „1/2“ (siehe Abbildung C).

Markierung „1/2“

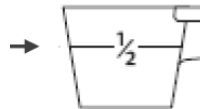


Abbildung C

- Geben Sie die korrekte Anzahl an gestrichenen Messlöffeln Granulat in ein Behältnis.
- Mischen Sie das Granulat unbedingt mit einem weichen Nahrungsmittel, das nicht gekaut werden muss (z. B. Joghurt, Apfelmus oder Babynahrung). Für einen gestrichenen Messlöffel Granulat ist ein Esslöffel (15 ml) weiche Nahrung erforderlich. Mischen Sie das Granulat nicht mit Flüssigkeiten.
- Nehmen Sie das mit einem Nahrungsmittel gemischte Granulat unbedingt sofort ein.
- Nehmen Sie jedes Mal die gesamte hergestellte Mischung ein.
- **Nehmen Sie stets die von Ihrem Arzt verordnete Dosis ein.** Damit wird gewährleistet, dass Ihr Arzneimittel seine volle Wirkung entfalten kann und das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Behandlung verringert wird. Ändern Sie Ihre Dosis nur, wenn Ihr Arzt dies angeordnet hat.
- **Falls Sie ein Erwachsener sind und an einer Nierenerkrankung leiden,** wird Ihr Arzt Sie möglicherweise anweisen, Ihre tägliche Granulatdosis zu reduzieren.
- Wenn Sie mit HBV infiziert sind, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise raten, einen HIV-Test durchführen zu lassen, um auszuschließen, dass Sie gleichzeitig mit HIV und HBV infiziert sind.

Lesen Sie in den Gebrauchsinformationen der anderen antiretroviralen Arzneimittel nach, wie diese Arzneimittel anzuwenden sind.

Wenn Sie eine größere Menge von Viread eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viel Viread eingenommen haben, können vermehrt Nebenwirkungen dieses Arzneimittels auftreten (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*). Lassen Sie sich bitte von Ihrem Arzt oder bei der nächsten Notaufnahme beraten. Nehmen Sie die Flasche mit dem Granulat mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Viread vergessen haben

Es ist wichtig, dass Sie keine Einnahme von Viread auslassen. Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, überprüfen Sie, wie viel Zeit seit der vorgesehenen Einnahme vergangen ist.

- **Wenn weniger als 12 Stunden** seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, holen Sie diese so bald wie möglich nach und nehmen Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.
- **Wenn mehr als 12 Stunden** seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, holen Sie die versäumte Dosis nicht mehr nach. Warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie sich weniger als eine Stunde nach der Einnahme von Viread übergeben haben, müssen Sie eine weitere Dosis einnehmen. Sie brauchen keine weitere Dosis einzunehmen, wenn Sie sich mehr als 1 Stunde nach der Einnahme von Viread übergeben haben.

Wenn Sie die Einnahme von Viread abbrechen

Setzen Sie Viread nicht ohne Anweisung Ihres Arztes ab. Das Abbrechen der Behandlung mit Viread kann zu einer verringerten Wirksamkeit der von Ihrem Arzt verordneten Therapie führen.

Wenn Sie Hepatitis B haben oder zusätzlich mit HIV infiziert sind (Koinfektion), ist es sehr wichtig, dass Sie Ihre Behandlung mit Viread nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt absetzen. Bei einigen Patienten zeigten Blutuntersuchungen oder Symptome eine Verschlechterung der Hepatitis nach dem Absetzen von Viread. Möglicherweise müssen Sie noch mehrere Monate nach Behandlungsende Bluttests durchführen lassen. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder -zirrhose wird das Abbrechen der Behandlung nicht empfohlen, da dies zu einer Verschlechterung Ihrer Hepatitis führen kann.

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie die Einnahme von Viread aus irgendeinem Grund abbrechen, insbesondere wenn Sie unter einer Nebenwirkung oder einer anderen Erkrankung leiden.
- Teilen Sie Ihrem Arzt bitte unverzüglich alle neuen oder ungewöhnlichen Symptome mit, die Ihnen nach dem Absetzen der Behandlung auffallen, vor allem Symptome, die Sie mit Ihrer Hepatitis-B-Infektion in Zusammenhang bringen.
- Kontaktieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie wieder mit der Einnahme von Viread Granulat beginnen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem

Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen: sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt

- **Laktatazidose** (Überschuss an Milchsäure im Blut) ist eine **seltene** (bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftretende) aber schwerwiegende Nebenwirkung, die tödlich sein kann. Die folgenden Nebenwirkungen können Anzeichen einer Laktatazidose sein:
 - tiefes, schnelles Atmen
 - Schläfrigkeit
 - Übelkeit, Erbrechen und Magenschmerzen

→ **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt**, wenn Sie glauben, dass Sie möglicherweise eine **Laktatazidose** haben.

Weitere mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **gelegentlich** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten können):

- **Schmerzen im Oberbauch**, die durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse verursacht werden
- Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **seltener** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftreten können):

- Nierenentzündung, **Ausscheiden von großen Urinmengen und Durstgefühl**
- **Veränderungen des Urins und Rückenschmerzen**, die durch Nierenprobleme, einschließlich Nierenversagen, verursacht werden
- Erweichung der Knochen (mit **Knochenschmerzen** und manchmal zu Knochenbrüchen führend), die durch Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen verursacht sein können
- **Fettleber**

→ **Falls Sie glauben, dass Sie eine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.**

Die häufigsten Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **sehr häufig** vor (Nebenwirkungen, die bei mindestens 10 von 100 Patienten auftreten können):

- Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Schwindelgefühl, Hautausschlag, Schwächegefühl

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- verringerte Phosphatwerte im Blut

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **häufig** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 10 von 100 Patienten auftreten können):

- Kopfschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, sich ermüdet fühlen, Bauchblähung, Blähungen

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Leberprobleme

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **gelegentlich** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten können):

- Muskelabbau, Muskelschmerzen oder -schwäche

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Abnahme der Kaliumkonzentration im Blut
- erhöhtes Kreatinin im Blut
- Probleme mit der Bauchspeicheldrüse

Muskelabbau, Erweichung der Knochen (mit Knochenschmerzen und manchmal zu Knochenbrüchen führend), Muskelschmerzen, Muskelschwäche und die Abnahme der Kalium- oder Phosphatkonzentration im Blut können durch Schäden an den Zellen der Nierenkanälchen verursacht sein.

Die folgenden Nebenwirkungen kommen **selten** vor (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftreten können):

- Schmerzen im Oberbauch, die durch eine Entzündung der Leber verursacht werden
- Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge oder des Halses (Angioödem)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Viread aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach {Verwendbar bis} angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Viread enthält

- **Der Wirkstoff ist:** Tenofovir. Ein Gramm Viread Granulat enthält 33 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat).
- **Die sonstigen Bestandteile sind:** Ethylcellulose (E462), Hydroxypropylcellulose (E463), Mannitol (E421) und Siliciumdioxid (E551). Siehe auch Abschnitt 2 „Viread Granulat enthält Mannitol“.

Wie Viread aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel besteht aus einem weißen befilmten Granulat. Das Granulat wird in einer Flasche mit 60 g Granulat zusammen mit einem Messlöffel bereitgestellt.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

Hersteller:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

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