

IARSCRÍBHINN I
ACHOIMRE AR SHAINTRÉITHE AN TÁIRGE

1. AINM AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE

Viread 123 mg táibléad-scannán-brataithe

2. COMHDHÉANAMH CÁILÍOCHTÚIL AGUS CAINNÍOCHTÚIL

Tá 123 mg de tenofovir disoproxil ag gach táibléad scannán-brataithe (mar fumaráit).

Támhán a bhfuil éifeacht aitheanta aige nó acu

Tá 78 mg lachtós (mar monaihiodráit) i ngach táibléad.

Faoi choinne liosta iomlán de na támhain, féach roinn 6.1.

3. FOIRM CHÓGAISÍOCHTA

Táibléad scannán-braite (táibléad).

Táibléad bán, triantán-chruthach, scannán-brataithe, 8.5 mm ar trastomhas, íoschabhartha ar thaobh amháin le "GSI" agus ar an taobh eile le "150".

4. SONRAÍ CLINICIÚLA

4.1 Tásca teiripeacha

Ionfhabhtú HIV-1

Léirítear táibléid Viread 123 mg scannán-braite i gcomhar le táirgí íocshláinte frith-aisvíreasach eile chun cóireáil a dhéanamh ar othair phéidiatraiceacha ionfhabhtaithe VEID-1, le friotaíocht NRTI nó tocsaineachtaí a chuireann bac ar ghníomhairí chéad líne a úsáid, idir 6 go 12 bhliain d'aois a mheá ó 17 kg go níos lú ná 22 kg.

Ba cheart go mbeadh rogha Viread chun cóireáil a dhéanamh ar othair a bhfuil taithí frith-aisvíreasacha acu le hionfhabhtú VEID-1 bunaithe ar thástáil friotaíochta víreasach aonair agus/nó ar stair chóireála othar.

Ionfhabhtú Heipitíteas B

Léirítear táibléid Viread 123 mg scannán-braite chun cóireáil a dhéanamh ar heipitíteas B ainsealach in othair phéidiatraiceacha idir 6 < 12 bhliain d'aois a mheá ó 17 kg go níos lú ná 22 kg, le:

- galar ae cúitithe agus fianaise ar ghalar gníomhach imdhíonachta, i.e. macasamhlú víreasach gníomhach agus leibhéil ALT séiream ardaithe go leanúnach, nó fianaise histeolaíoch ar athlasadh measartha go dian agus / nó fiobróis. Maidir leis an gcinneadh cóireáil a thionscnamh in othair phéidiatraiceacha, féach ailt 4.2, 4.4, 4.8 agus 5.1.

4.2 Poseolaíocht agus modh tabhartha

Ba chóir go gcuirfeadh dochtúir a bhfuil taithí aige ar bhainistiú ionfhabhtú VEID agus/nó cóireáil heipitíteas B ainsealach tús le teiripe.

Poseolaíocht

HIV-1 agus Heipitíteas Ainsealach B

Is é an dáileog a mholtar chun cóireáil a dhéanamh ar ionfhabhtú VEID-1 agus heipitíteas B ainsealach in othair phéidiatraiceacha idir 6 go < 12 bhliain d'aois a bhfuil meáchan 17 kg go < 22 kg acu atá in

ann táibléid scannán-briate a shlogadh ná táibléad 123 mg amháin nuair a thógtar ó bhéal é ó bhéal le bia.

Féach na hAchoimrí ar Shaintréithe Táirge le haghaidh táibléad Viread 163 mg agus 204 mg scannán-brataithe chun cóireáil a dhéanamh ar ionfhabhtú VEID-1 agus heipitíteas B ainsealach in othair phéidiatraiceacha idir 6 agus < 12 bhliain d'aois ag meáchan 22 kg go < 28 kg agus 28 kg go < 35 kg, faoi seach.

Tá Viread ar fáil freisin mar ghráinníní 33 mg/g chun cóireáil a dhéanamh ar ionfhabhtú VEID1 agus heipitíteas B ainsealach in othair phéidiatraiceacha idir 2 agus 12 bhliain d'aois a mheá < 17 kg nó nach bhfuil in ann táibléid scannánbraite a shlogadh. Féach an Achoimre ar Shaintréithe Táirge le haghaidh gráinníní Viread 33 mg/g.

Ba cheart an cinneadh cóireáil a dhéanamh ar othair phéidiatraiceacha a bheith bunaithe ar bhreithniú cúramach a dhéanamh ar riachtanais othar aonair agus ag tagairt do threoirlinnte cóireála péidiatraiceacha reatha lena n-áirítear luach na faisnéise histeolaíochta bonnlíne. Ní mór na buntáistí a bhaineann le cosc virologic fadtéarmach le teiripe leanúnach a mheá i gcoinne an riosca cóireála fada, lena n-áirítear teacht chun cinn víreas heipitíteas B frithsheasmhach agus na neamhchinnteachtaí maidir le tionchar fadtéarmach tocsaineacht cnámh agus duánach (féach roinn 4.4).

Ba cheart seiream ALT a ardú go leanúnach ar feadh 6 mhí ar a laghad roimh chóireáil othar péidiatraiceach a bhfuil galar ae cúitithe orthu mar gheall ar heipitíteas ainsealach dearfach HBeAg B; agus ar feadh 12 mhí ar a laghad in othair a bhfuil galar diúltach HBeAg orthu.

Fad na teiripe in othair phéidiatraiceacha le heipitíteas B ainsealach

Ní fios fad is fearr na cóireála. Féadfadh scor cóireála a mheas mar seo a leanas:

- In othair dhearfacha HBeAg gan cioróis, ba cheart cóireáil a riaradh ar feadh 12 mhí ar a laghad tar éis seroconversion HBe (cailteanas HBeAg agus cailteanas DNA HBV le brath frith-HBe ar dhá shampla séiream as a chéile ar a laghad 3-6 mhí óna chéile) nó go dtí go bhfuil seireaiomptú HBs nó go gcailltear éifeachtúlacht (féach alt 4.4). Ba chóir leibhéil HBV DNA agus séiream ALT a leanúint go rialta tar éis deireadh a chur le cóireáil chun aon athiompú víreolaíoch déanach a bhrath.
- In othair dhiúltacha HBeAg gan cioróis, ba chóir cóireáil a riaradh ar a laghad go dtí go seroconversion HBs nó go bhfuil fianaise ann go gcailltear éifeachtúlacht. Is féidir scor cóireála a mheas freisin tar éis cosc víreolaíoch cobhsaí a bhaint amach (i.e. ar feadh 3 bliana ar a laghad) ar choinníoll go leantar leibhéil DNA séiream ALT agus HBV go rialta tar éis scor cóireála chun aon athiompú víreolaíoch déanach a bhrath. Le cóireáil fhada ar feadh níos mó ná 2 bhliain, moltar athmheasúnú rialta a dhearbhu go bhfuil an teiripe roghnaithe fós oiriúnach don othar.

Dáileog caillte

Má chailleann othar dáileog de Viread laistigh de 12 uair an chloig ón am a thógtar é de ghnáth, ba chóir don othar Viread a ghlacadh le bia a luaithe is féidir agus a ngnáthsceideal ionsúite a atosú. Má chailleann othar dáileog de Viread níos mó ná 12 uair an chloig agus go bhfuil sé beagnach in am dá gcéad dáileog eile, níor chóir don othar an dáileog chaillte a ghlacadh agus an gnáthsceideal ionsúite a atosú.

Má urlacan an t-othar laistigh de 1 uair an chloig ó Viread a ghlacadh, ba chóir táibléad eile a ghlacadh. Má urlacan an t-othar níos mó ná 1 uair an chloig tar éis Viread a thógáil ní gá dóibh dáileog eile a ghlacadh.

Daonraí speisialta

Lagú duánach

Ní mholtar tenofovir disoproxil a úsáid in othair phéidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu (féach roinn 4.4).

Lagú heptach

Ní theastaíonn aon choigeartú dáileoige in othair a bhfuil lagú hepatic orthu (féach roinn 4.4 agus 5.2).

Má scoirtear de tháibléid scannán-braithe Viread 123 mg in othair atá comh-ionfhabhtaithe le VEID agus víreas heipitíteas B (HBV), ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar na hothair seo le haghaidh fianaise ar heipitíteas a bheith níos measa (féach roinn 4.4).

Daonra péidiatrach

Níor bunaíodh sábháilteacht agus éifeachtúlacht tenofovir disoproxil i leanaí ionfhabhtaithe VEID-1 nó leanaí a bhfuil heipitíteas ainsealach B faoi bhun 2 bhliain d'aois acu. Níl aon sonraí ar fáil.

Modh tabhartha

Ba chóir táibléad scannán-brataithe Viread 123 mg a ghlacadh uair amháin sa lá, ó bhéal le bia.

4.3 Fritásca

Hipiríogaireacht ar an substaint ghníomhach nó ar aon cheann de na támháin atá liostaithe i roinn 6.1.

4.4 Rabhaidh speisialta agus réamhchúraimí úsáide

Ginearálta

Ba chóir tástáil antasubstainte VEID a thairiscint do gach othar ionfhabhtaithe HBV sula dtosaíonn siad teiripe tenofovir disoproxil (féach thíos *comh-ionfabhtú le VEID-1 agus heipitíteas B*).

Heipitíteas B

Ní mór a chur in iúl d'othair nach bhfuil sé cruthaithe go bhfuil tenofovir disoproxil cruthaithe chun cosc a chur ar an mbaol go dtarchuirfear HBV chuig daoine eile trí theagmháil ghnéasach nó éilliú le fuil. Ní mór leanúint de réamhchúraimí cuí a úsáid.

Comh-riarachán de táirgí íocshláinte eile

- Níor chóir Viread a thabhairt go comhchéimneach le táirgí íocshláinte eile ina bhfuil tenofovir disoproxil nó tenofovir alafenamide.
- Níor chóir Viread a riaradh go comhchéimneach le dipivoxil adefovir.
- Ní mholtar comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine (féach Roinn 4.5).

Teiripe triple le núicléisídí / núicléitídí

Tuairiscíodh go raibh ráta ard teipe víreolaíoch ann agus go raibh friotaíocht ag teacht chun cinn go luath in othair VEID nuair a cuireadh tenofovir disoproxil le chéile le lamivudine agus abacavir chomh maith le lamivudine agus didanosine mar réimeas-laethúil.

Éifeachtaí duánacha agus cnámh i ndaonra aosach

Éifeachtaí duánacha

Cuirtear deireadh le Tenofovir go príomha tríd an duán. Tuairiscíodh teip duánach, lagú duánach, creatinín ardaithe, hipeafosfáiteamia agus tubulapaite cóngarach (lena n-áirítear siondróim Fanconi) le húsáid tenofovir disoproxil i gcleachtas cliniciúil (féach roinn 4.8).

Lagú duánach

Ní dhearnadh staidéar ar shábháilteacht duánach le tenofovir ach go pointe an-teoranta in othair fásta a bhfuil feidhm duánach lagaithe acu (imréiteach creatinín < 80 ml/min).

Éifeachtaí cnámh

D'fhéadfadh mínormáltachtaí cnámh cosúil le osteomalacia a léiriú mar phian cnámh leanúnach nó ag dul in olcas agus, ar féidir leo cur go minic le bristeacha a bheith bainteach le tubulopathy duánach gar do tenofovir disoproxil (féach roinn 4.8).

Breathnaíodh laghduithe ar dhlús mianraí cnámh (BMD) le tenofovir disoproxil i dtrialacha cliniciúla randamacha rialaithe a mhaireann suas le 144 seachtaine in othair a bhfuil ionfhabhtú VEID nó HBV-ionfhabhtaithe orthu (féach rannáin 4.8 agus 5.1). Feabhsaítear na laghduithe BMD seo go ginearálta tar éis scor chóireála.

I staidéir eile (ionchasach agus trasghearrthach), chonacthas na laghduithe is suntasaí i BMD in othair a ndearnadh cóireáil orthu le tenofovir disoproxil mar chuid de regimen ina bhfuil gabhdóir próitéais treisithe.

Ar an iomlán, i bhfianaise na mínormáltachtaí cnámh a bhaineann le tenofovir disoproxil agus na teorainneacha a bhaineann le sonraí fadtéarmacha ar thionchar tenofovir disoproxil ar shláinte cnámh agus riosca briste, ba cheart córais chóireála malartacha a mheas d'othair a bhfuil oistéapóróis orthu nó le stair briste cnámh..

Má tá amhras faoi mhínormáltachtaí cnámh nó má bhraitear iad, ba cheart comhairliúchán cuí a fháil.

Éifeachtaí duánacha agus cnámh i ndaonra péidiatraiceach

Tá neamhchinnteachtaí ann a bhaineann le héifeachtaí fadtéarmacha tocsaineacht cnámh agus duánach. Thairis sin, ní féidir inchúlaitheacht na tocsaineachta duánach a fhionnadh go hiomlán. Dá bhrí sin, moltar cur chuige ildisciplíneach chun cothromaíocht sochair/riosca na cóireála a mheá go leordhóthanach ar bhonn cáis ar chás, an faireachán cuí a chinneadh le linn cóireála (lena n-áirítear cinneadh maidir le tarraingt siar cóireála) agus an gá atá le forlíonadh a mheas.

Éifeachtaí duánacha

Tuairiscíodh frithghníomhartha díobhálacha duánacha atá comhsheasmhach le tubulopaite duánach cóngarach in othair péidiatraiceacha ionfhabhtaithe VEID-1 idir 2 agus < 12 bhliain d'aois i GS-US-104-0352 staidéir chliniciúil (féach roinn 4.8 agus 5.1).

Monatóireacht duánach

Moltar go ndéanfaí measúnú ar fheidhm duánach (imréiteach creatinín agus fosfáit séiream) i ngach othar sula gcuirtear tús le teiripe le tenofovir disoproxil agus go ndéantar monatóireacht air freisin tar éis dhá nó ceithre seachtaine cóireála, tar éis trí mhí cóireála agus gach trí nó sé mhí ina dhiaidh sin in othair gan fachtóirí riosca duánacha. In othair atá i mbaol lagú duánach, teastaíonn monatóireacht níos minice ar fheidhm duánach.

Bainistíocht duánach

Má dheimhnítear go bhfuil fosfáit séiream < 3.0 mg/dl (0.96 mmol/l) in aon othar péidiatraiceach a fhaigheann tenofovir disoproxil, ba cheart feidhm duánach a ath-mheasúnú laistigh de sheachtain amháin, lena n-áirítear tomhais glúcóis fola, potaisiam fola agus tiúchan glúcóis fuail (féach roinn 4.8, feadánpaite neasach). Má tá amhras faoi mhínormáltachtaí duánacha nó má bhraitear iad, ba chóir dul i gcomhairle le neifreolaí chun breithniú a dhéanamh ar bhriseadh cóireála tenofovir disoproxil. Ba cheart cóireáil idirbhriste le tenofovir disoproxil a mheas freisin i gcás meath forásach ar fheidhm duánach nuair nach n-aithnítear aon chúis eile.

Comhriarachán agus riosca tocsaineachta duánach

Ba cheart úsáid tenofovir disoproxil a sheachaint le húsáid chomhthráthach nó le déanaí táirge íocshláinte neifreatocsaineach (e.g. aimíniogliocóisíd amphotericín B, foscairnéid, ganciclovir, pentamidine, vancaimícín, cidofovir nó idirleoicín--2). Má tá úsáid chomhchéimneach gníomhairí tenofovir disoproxil agus neifreatocsaineach dosheachanta, ba chóir monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm duánach gach seachtain.

Má tá úsáid chomh-chéimneach gníomhairí tenofovir disoproxil agus neifreatocsaineach do-sheachanta, ba chóir monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm duánach gach seachtain. Má dhéantar

tenofovir disoproxil a chomh-riaradh le NSAID, ba cheart monatóireacht leordhóthanach a dhéanamh ar fheidhm duánach.

Tuairiscíodh riosca níos airde lagú duánach in othair a fhaigheann tenofovir disoproxil i gcomhar le coscaire prótáis treisithe ritonavir nó cobicianstat. Tá gá le monatóireacht dhlúth ar fheidhm duánach sna hothair seo (féach roinn 4.5). In othair a bhfuil fachtóirí riosca duánacha acu, ba cheart comh-riarachán tenofovir disoproxil le coscaire prótáis treisithe a mheas go cúramach.

Ní dhearnadh meastóireacht chliniciúil ar tenofovir disoproxil in othair a fhaigheann táirgí íocshláinte atá rúnda ag an gconair duánach chéanna, lena n-áirítear na próitéiní iompair iompróir anion orgánach daonna (hOAT) 1 agus 3 nó MRP 4 (e.g. cidofovir, táirge íocshláinte neifreatocsaineach). D'fhéadfadh na próitéiní iompair duánacha seo a bheith freagrach as secretion tubular agus go páirteach, deireadh a chur le duánach tenofovir agus cidofovir. Dá bhrí sin, d'fhéadfaí cógaschinéitic na dtáirgí íocshláinte seo, atá faoi rún ag an gconair duánach chéanna lena n-áirítear próitéiní iompair hOAT 1 agus 3 nó MRP 4, a mhodhnú má dhéantar iad a chomh-riaradh. Mura bhfuil gá soiléir leis, ní mholtar úsáid chomhchéimneach na dtáirgí íocshláinte sin atá faoi rún ag an gconair duánach chéanna, ach mura féidir an úsáid sin a sheachaint, ba cheart faireachán a dhéanamh ar fheidhm duánach go seachtainiúil (féach roinn 4.5).

Lagú duánach

Ní mholtar tenofovir disoproxil a úsáid in othair phéidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu (féach roinn 4.2). Níor chóir tenofovir disoproxil a thionscnamh in othair phéidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu agus ba cheart deireadh a chur leis in othair phéidiatraiceacha a fhorbraíonn lagú duánach le linn teiripe tenofovir disoproxil.

Éifeachtaí cnámh

D'fhéadfadh Viread a bheith ina chúis le laghdú ar BMD. Níltear cinnte faoi éifeachtaí na n-athruithe tenofovir disoproxil-bainteach in BMD ar shláinte fhad-téarmach na gcnamh agus ar riosca briste amach anseo (féach roinn 5.1).

Má bhraitear mínormáltachtaí cnámh nó má mheastar iad in othair phéidiatraiceacha, ba cheart dul i gcomhairle le inchríneolaí agus/nó neifreolaí a fháil.

Galar ae

Ní mheitibilítear tenofovir agus tenofovir disoproxil ag einsímí ae. Rinneadh staidéar cógaschinéiteach in othair fásta nach bhfuil ionfhabhtaithe le-VEID le céimeanna éagsúla lagaithe heptach. Níor breathnaíodh aon athrú suntasach cógaschinéiteice sna hothair seo (féach roinn 5.2).

Géarú heipitíteas

Bladhair ar chóireáil: Tá breoiteachtaí spontáineacha i heipitíteas ainsealach B réasúnta coitianta agus tá méaduithe neamhbhuan i séiream ALT mar thréith acu. Tar éis teiripe frithvíris a thionscnamh, d'fhéadfadh séiream ALT méadú i roinnt othar (féach roinn 4.8). In othair a bhfuil galar ae cúitithe orthu, de ghnáth ní bhíonn méadú ar thiúchan séiream bilirubin nó cúiteamh hepitéach ag gabháil leis na méaduithe seo i séiream ALT. D'fhéadfadh othair a bhfuil cioróis orthu a bheith i mbaol níos airde le haghaidh cúiteamh hepatic tar éis géarú heipitíteas, agus dá bhrí sin ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh orthu le linn teiripe.

Bladhair tar éis scor cóireála: Tuairiscíodh géarú heipitíteas freisin in othair a bhfuil deireadh curtha acu le teiripe heipitíteas B. Is iondúil go mbíonn baint ag géarú iar-chóireáil le DNA HBV atá ag ardú, agus is cosúil go bhfuil an chuid is mó acu féin-teoranta. Tuairiscítear, áfach, go bhfuil géarú mór tagtha ar líon na mbásanna, básanna san áireamh. Ba cheart monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm hepatic ag eatraimh arís agus arís eile le hobair leantach chliniciúil agus saotharlainne- ar feadh 6 mhí ar a laghad tar éis deireadh a chur le teiripe heipitíteas B. Más cuí, d'fhéadfadh sé go mbeadh gá le teiripe heipitíteas B a atosú. In othair a bhfuil galar ae nó cioróis chun cinn orthu, ní mholtar scor-cóireála ós rud é go bhféadfadh díchúitiú heptach a bheith mar thoradh ar ghéarú heipitíteas.

Tá bladhaire ae a bheith fíor-thromchúiseach, agus uaireanta marfach in othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu.

Comh-ionfhabhtú le heipitíteas C nó D: Níl aon sonraí ann maidir le héifeachtúlacht tenofovir in othair atá ionfhabhtaithe le víreas heipitíteas C nó D.

Comh-ionfhabhtú le VEID-1 agus heipitíteas B: : Mar gheall ar an mbaol go bhforbrófaí friotaíocht VEID, níor cheart tenofovir disoproxil a úsáid ach amháin mar chuid de chóras teaghlaim frith-aisvíreasacha cuí in othair atá comh-ionfhabhtaithe le VEID / HBV. Tá minicíocht mhéadaithe neamhghnácha feidhme ae ag othair a bhfuil mífhéidhmiú ae acu cheana féin, lena n-áirítear heipitíteas gníomhach ainsealach, le linn teiripe frith-aisvíreasach teaghlaim (CART) agus ba cheart monatóireacht a dhéanamh orthu de réir an chleachtais chaighdeánaigh. Má tá fianaise ann go bhfuil galar ae ag dul in olcas in othair den sórt sin, ní mór briseadh nó scor cóireála a chur san áireamh. Mar sin féin, ba chóir a thabhairt faoi deara gur féidir le méaduithe ALT a bheith mar chuid d'imríteach HBV le linn teiripe le tenofovir, féach thuas Breoiteachtaí heipitíteas.

Úsáid le gníomhairí frithvíris víreas heipitíteas C áirithe

Tá sé léirithe go méadaíonn comh-riarachán tenofovir disoproxil le ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir tiúchan plasma tenofovir, go háirithe nuair a úsáidtear é in éineacht le regimen VEID ina bhfuil tenofovir disoproxil agus feabhsaitheoir cógaschinéiteach (ritonavir nó cobicistat). Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil i suíomh ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir agus feabhsaitheoir cógaschinéiteach. Ba cheart na rioscaí agus na tairbhí féideartha a bhaineann le comh-riarachán ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir le tenofovir disoproxil a thugtar i gcomhar le coscaire protáis VEID treisithe (m.sh. atazanavir nó darunavir) a mheas, go háirithe in othair atá i mbaol méadaithe mífhéidhmiú duánach. Ba cheart monatóireacht a dhéanamh ar othair a fhaigheann ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir go comhchéimneach le tenofovir disoproxil agus gabhdóir próitáis VEID treisithe le haghaidh frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil.

Paraiméadair meáchain agus meitibileacha

D'fhéadfadh méadú ar mheáchan agus ar leibhéal lipídí fola agus glúcóis tarlú le linn teiripe frith-aisvíreasacha. D'fhéadfadh athruithe den sórt sin a bheith nasctha go páirteach le rialú galar agus stíl saoil. I gcás lipídí, tá fianaise ann i gcásanna áirithe maidir le héifeacht cóireála, agus le haghaidh meáchan a fháil níl aon fhianaise láidir ann a bhaineann leis seo le haon chóireáil ar leith. Chun monatóireacht a dhéanamh ar lipídí fola agus déantar tagairt glúcóis do threoirilínte cóireála VEID bunaithe. Ba chóir neamhoird lipid a bhainistiú de réir mar is cuí go clínicíúil.

Mífheidhmiú miteacoindreach tar éis nochtadh in utero

Is féidir le analógacha núicléisíd/núicléitíd tionchar a imirt ar fheidhm miteacoindreach go céim athraitheach, a fhuaimnítear le stavudine, didanosine agus zidovudine. Tuairiscíodh go raibh mífhéidhmiú miteacoindreach i naíonáin dhiúltacha VEID nochtaithe in útarach agus / nó go hiarbhreithe d'analógacha núicléisíd; bhain siad seo den chuid is mó le cóireáil le réimeanna ina bhfuil zidovudine. Is iad na príomhfhrithghníomhartha díobhálacha a thuairiscítear ná neamhoird haemaiteolaíocha (ainéime, neodraipéine) agus neamhoird meitibileach (hipearlactatemia, hipirlipasemia). Is minic a bhí na himeachtaí seo sealadach. Is annamh a tuairiscíodh neamhoird néareolaíocha a thosaigh go déanach (hipeartóine, trithí, iompar neamhghnách). Ní fios faoi láthair cé acu an bhfuil neamhoird néareolaíocha den sórt sin neamhbhuan nó buan. Ba cheart na torthaí seo a mheas d'aon leanbh a nochtar in útarach d'analógacha núicléisíd/núicléitíd, a chuireann torthaí clínicíúla tromchúiseacha ar éiceolaíocht anaithnid i láthair, go háirithe torthaí néarolaíoch. Ní dhéanann na torthaí seo difear do mholtaí náisiúnta reatha chun teiripe frith-aisvíreasacha a úsáid i mná torracha chun tarchur ingearach VEID a chosc.

Siondróm athghníomhachtú imdhíonachta

In othair atá ionfhabhtaithe le VEID a bhfuil easnamh mór imdhíonachta orthu tráth institiúid CART, d'fhéadfadh imoibriú athlastacha ar phataiginí faille neamhshiomptómacha nó iarmharacha teacht chun

cinn agus coinníollacha cliniciúla tromchúiseacha a chruthú, nó géarú comharthaí. De ghnáth, breathnaíodh frithghníomhartha den sórt sin laistigh de na chéad chúpla seachtain nó míonna ó thionscnamh CART. Samplaí ábhartha is ea reitinitias cítimeigilivíris, ionfhabhtuithe míceabaictéar ginearálaithe agus / nó fócasacha, agus niúmóine *Pneumocystis jirovecii*. Ba chóir aon chomharthaí athlastacha a mheas agus a chóireáil nuair is gá.

Tuairiscíodh freisin go dtarlaíonn neamhoird uath-imdhíonachta (amhail galar Graves agus heipitíteas uath-imdhíonachta) i suíomh athghníomhachtú imdhíonachta; mar sin féin, tá an t-am a thuairiscítear chun tosú níos athraithe agus is féidir leis na himeachtaí seo tarlú go leor míonna tar éis cóireáil a thionscnamh.

Oistéineacróis

Cé go meastar go bhfuil an aereolaíocht ilfhócasach (lena n-áirítear úsáid cortacaistéaróidigh, tomhaltas alcóil, imdhíonadh dian, innéacs mais comhlacht níos airde), tuairiscíodh cásanna osteonecrosis, go háirithe in othair a bhfuil ardghalar VEID orthu agus / nó nochtadh fad-téarmach do CART. Ba chóir comhairle leighis a lorg d'othair má bhíonn pianta agus pian, righneas comhpháirteach nó deacracht gluaiseachta acu.

Támháin

Tá monohydrate lachtós i dtáibléid scannán -brataithe Viread 123 mg. Níor chóir d'othair a bhfuil fadhbanna oidhreachtúla neamhchoitianta acu éadulaingt galachtós, easnamh lachtáis iomlán, nó mí-ionsú glúcós-galachtós an leigheas seo a ghlacadh.

Tá níos lú ná 1 mmol sóidiam (23 mg) in aghaidh an táibléid sa leigheas seo, is é sin le rá go bunúsach 'saor ó shóidiam'.

4.5 Idirghníomhaíocht le táirgí íocshláinte eile agus cineálacha eile idirghníomhaíochta

Ní dhearnadh staidéir ar an idirghníomhaíocht ach i ndaoine fásta.

Bunaithe ar thorthaí turgnaimh in vitro agus an bealach díothaithe aitheanta tenofovir, tá an poitéinseal le haghaidh idirghníomhaíochtaí idirghabhála-CYP450 a bhaineann le tenofovir le táirgí íocshláinte eile íseal.

Ní mholtar úsáid chomhchéimneach

Níor cheart viread a thabhairt go comhchéimneach le táirgí íocshláinte eile ina bhfuil tenofovir disoproxil nó tenofovir alafenamide.

Níor chóir Viread a riaradh go comhchéimneach le dipivoxil adefovir.

Didanosine

Ní mholtar comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine (féach roinn 4.4 agus Tábla 1).

Táirgí íocshláinte a dhíothaítear go réineach

Ós rud é go gcuireann na duáin deireadh le tenofovir go príomha, d'fhéadfadh comh-riarachán tenofovir disoproxil le táirgí íocshláinte a laghdaíonn feidhm duánach feadánach nó a théann san iomaíocht le haghaidh tál feadánach gníomhach trí phróitéiní iompair hOAT 1, hOAT 3 nó MRP 4 (m.sh. cidofovir) tiúchan séiream de tenofovir agus / nó na táirgí íocshláinte comh-riartha a mhéadú.

Ba cheart úsáid tenofovir disoproxil a sheachaint le húsáid chomhthráthach nó le déanaí táirge íocshláinte neifreatocsaineach. I measc roinnt samplaí tá, ach níl siad teoranta dóibh, aimíni-gliocóisíd, amphotericin B, foscairnéide, ganciclovir, pentamidine, vancaimícín, cidofovir nó idirleocín-2 (féach roinn 4.4).

Ós rud é gur féidir le tacrolimus difear a dhéanamh d'fheidhm duánach, moltar monatóireacht dhlúth nuair a dhéantar é a chomh-riarachán le tenofovir disoproxil.

Idirghníomhaíochtaí eile

Liostaítear idirghníomhaíochtaí idir tenofovir disoproxil agus táirgí íocshláinte eile i dTábla 1 thíos (léirítear méadú mar "↑", laghdú mar "↓", gan aon athrú mar "↔", dhá uair sa lá mar "b.i.d.", agus uair amháin sa lá mar "↔ q.d.").

Tábla 1: Idirghníomhaíochtaí idir tenofovir disoproxil agus táirgí íocshláinte eile

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
FRITH-AISVÍREASACHA		
Coscairí prótáis		
Gabhdóirí prótáis		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{uas} : ↓ 28% C _{ios} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{uas} : ↑ 34% C _{ios} : ↑ 29%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir teagmhais dhíobhálacha a bhaineann le tenofovir a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Níl aon éifeacht shuntasach ar pharaiméadair PK ag lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{uas} : ↔ C _{ios} : ↑ 51%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir teagmhais dhíobhálacha a bhaineann le tenofovir a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Níl aon éifeacht shuntasach ar pharaiméadair PK ag darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{ios} : ↑ 37%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir teagmhais dhíobhálacha a bhaineann le tenofovir a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C_{max} , C_{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
NRTIanna		
Didanosine	Mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine tá méadú 40-60% ar nochtadh sistéamach do didanosine.	Ní mholtar comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine (féach roinn 4.4). D'fhéadfadh nochtadh sistéamach méadaithe do didanosine frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le didanosine a mhéadú. Go hannamh, tuairiscíodh pancreatitis agus aigéadóis lachtach, uaireanta marfach. Tá comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine ag dáileog 400 mg laethúil bainteach le laghdú suntasach ar chomhaireamh cille CD4, b'fhéidir mar gheall ar idirghníomhaíocht incheallach ag méadú fosfair (i.e. gníomhach) didanosine. Tá dáileog laghdaithe de 250 mg didanosine comh-riarachánle teiripe tenofovir disoproxil bainteach le tuairiscí ar rátaí arda teip víreolaíoch laistigh de roinnt teaghlaim tástála chun ionfhabhtú VEID-1 a chóireáil.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C_{uas} : ↔	Níor chóir tenofovir disoproxil a riaradh i gcomhthráth le dipivoxil adefovir (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Gníomhairí frithviris víreas Heipítíteas C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{uas}: ↑ 68% C_{ios}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 47% C_{ios}: ↑ 47%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir agus atazanavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le ledipasvir/sofosbuvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic, mura bhfuil roghanna eile ar fáil (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{uas}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{uas}: ↑ 64% C_{ios}: ↑ 59%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir agus darunavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le ledipasvir/sofosbuvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic, mura bhfuil roghanna eile ar fáil (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{uas}: ↓ 34% C_{ios}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{uas}: ↑ 79% C_{ios}: ↑ 163%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 91%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{uas}: ↑ 61% C_{ios}: ↑ 115%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{uas}: ↑ 55% C_{ios}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 55% C_{ios}: ↑ 39%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir agus atazanavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓28% C_{uas}: ↓ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 24% C_{ios}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{uas}: ↑ 55% C_{ios}: ↑ 52%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir agus darunavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C_{max} , C_{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{uas}: ↓ 41% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 30% C_{ios}: ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 42% C_{ios}: ↔	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir agus lopinavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{uas}: ↑ 46% C_{ios}: ↑ 70%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochthead méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{uas}: ↓ 47% C_{ios}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{uas}: ↑ 77% C_{ios}: ↑ 121%	Táthar ag súil go laghdóidh riarachán comhchéimneach sofosbuvir / velpatasvir agus efavirenz tiúchan plasma velpatasvir. Ní mholtar comh-riarachán sofosbuvir / velpatasvir le regimens ina bhfuil efavirenz.

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{uas}: ↑ 44% C_{ios}: ↑ 84%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 30% C_{ios}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{uas}: ↑ 72% C_{ios}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{uas}: ↑ 60% C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{uas}: ↑ 48% C_{ios}: ↑ 47%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir / velpatasvir/voxilaprevir agus darunavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{uas} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{uas} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{uas} : ↔ C _{ios} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{uas} : ↔ C _{ios} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{uas} : ↑ 25% C _{ios} : ↔	Níl aon choigeartú dáileoige ag teastáil.

¹ Sonraí a ghintear ó riaradh comhuaineach le ledipasvir / sofosbuvir. Riarachán sáinnithe (12 uair an chloig óna chéile) torthaí den chineál céanna ar fáil.

² An meitibilít is mó a scaiptear ar sofosbuvir.

³ Staidéar a rinneadh le voxilaprevir breise 100 mg chun nochtadh voxilaprevir a bhaint amach a bhfuiltear ag súil leo in othair atá ionfhabhtaithe le HCV.

Staidéir a rinneadh le táirgí íocshláinte eile

Ní raibh aon idirghníomhaíochtaí cógaschinéitice suntasach cliniciúil nuair a bhí tenofovir disoproxil comh-riarachán le emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (borradh ritonavir), meitadóin, ribavirin, rifampicin, tacralamas, nó an hormónach frithghiniúna norgestimate / eitnil éastraidé-óil.

Ní mór tenofovir disoproxil a ghlacadh le bia, de réir mar a fheabhsaíonn bia bith-infhaighteacht tenofovir (féach roinn 5.2).

4.6 Torthúlacht, toircheas agus lachtadh

Toircheas

Léiríonn cuid mhór sonraí ar mhná torracha (níos mó ná torthaí toirchis 1,000) aon mhíchuma nó tocsaineacht féatais/nua-naíoch a bhaineann le tenofovir disoproxil. Ní léiríonn staidéir ar ainmhithe tocsaineacht atáirgthe (féach roinn 5.3). Is féidir úsáid tenofovir disoproxil a mheas le linn toirchis, más gá.

Sa litríocht, léiríodh go laghdaíonn nochtadh do tenofovir disoproxil sa tríú ráithe toirchis an baol go dtarchuirfear HBV ó mháthair go naíonán má thugtar tenofovir disoproxil do mháithreacha, chomh maith le globulin imdhíonachta heipitíteas B agus vacsaín heipitíteas B i naíonáin.

I dtír thriail chliniciúla rialaithe, riaradh 327 bean torrach le hionfhabhtú ainsealach HBV tenofovir disoproxil (245 mg) uair sa lá ó 28 go 32 seachtain iompair trí 1 go 2 mhí iarthuisimh; Lean mná agus a naíonáin ar feadh suas le 12 mhí tar éis an tseachadta. Níor tháinig aon chomhartha sábháilteachta chun cinn ó na sonraí seo.

Beathú Cíche

Go ginearálta, má dhéantar an nuabheirthe a bhainistiú go leordhóthanach chun heipitíteas B a chosc tráth breithe, féadfaidh máthair le heipitíteas B a leanbh a bheathú cíche.

Déantar Tenofovir a dhíscailleadh i mbainne daonna ag leibhéil an-íseal agus meastar go bhfuil nochtadh naíonán trí bhainne cíche diomaibhseach. Cé go bhfuil sonraí fadtéarmacha teoranta, níor tuairiscíodh aon fhrithghníomhartha díobhálacha i naíonáin chíce, agus d'fhéadfadh máithreacha ionfhabhtaithe HBV ag baint úsáide as tenofovir disoproxil beathú cíche.

D'fhonn tarchur VEID chuig an naíonán a sheachaint, moltar nach ndéanann máithreacha a bhfuil VEID orthu beathú cíche ar a naíonáin.

Torthúlacht

Tá sonraí cliniúla teoranta ann maidir leis an éifeacht a bhíonn ag tenofovir disoproxil ar thorthúlacht. Ní léiríonn staidéir ar ainmhithe éifeachtaí díobhálacha tenofovir disoproxil ar thorthúlacht.

4.7 Éifeachtaí ar an gcumas tiomána agus úsáide inneall

Ní dhearnadh aon staidéir ar na héifeachtaí ar an gcumas meaisíní a thiomáint agus a úsáid. Mar sin féin, ba chóir a chur in iúl d'othair gur tuairiscíodh meadrán le linn cóireála le tenofovir disoproxil.

4.8 Éifeachtaí neamh-inmhianaithe

Achoimre ar an bpróifíl sábháilteachta

VEID-1 agus heipitíteas B: In othair a fhaigheann tenofovir disoproxil, tuairiscíodh imeachtaí neamhchoitianta lagú duánach, teip duánach agus imeachtaí neamhchoitianta feadánpaite duánach cóngarach (lena n-áirítear siondróm Fanconi) uaireanta as a dtagann neamhghnácha cnámh (a chuireann go minic le bristeacha). Moltar monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm duánach d'othair a fhaigheann Viread (féach cuid 4.4).

VEID-1: Is féidir a bheith ag súil go bhfaighidh thart ar aon trian d'othair fhrithghníomhartha díobhálacha tar éis cóireála le tenofovir disoproxil i gcomhar le gníomhairí frith-aisvíreasacha eile. De ghnáth bíonn na fhrithghníomhartha seo éadrom go himeachtaí gastraistéigeach measartha. Chuir thart ar 1% d'othair fásta cóireáilte-tenofovir deireadh le cóireáil mar gheall ar na himeachtaí gastraistéigeach.

Heipitíteas B: Is féidir a bheith ag súil go bhfaighidh thart ar an gceathrú cuid d'othair fhrithghníomhartha díobhálacha tar éis cóireála le tenofovir disoproxil, a bhfuil an chuid is mó acu éadrom. I dtrialacha cliniúla ar othair ionfhabhtaithe HBV, ba é an t-imoibriú díobhálach is minice a tharlaíonn le tenofovir disoproxil ná masmas (5.4%).

Tuairiscíodh géarú ar heipitíteas in othair ar chóireáil chomh maith le hothair a bhfuil deireadh curtha acu le teiripe heipitíteas B (féach roinn 4.4).

Achoimre thábláilte ar fhrithghníomhartha díobhálacha

Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha le haghaidh tenofovir disoproxil bunaithe ar shonraí sábháilteachta ó staidéir chliniciúla agus ó thaithí iar-mhargaíochta. Cuirtear gach fhrithghníomh díobhálach i láthair i dTábla 2.

Staidéir chliniciúla VEID-1: Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha ó shonraí staidéir chliniciúla VEID-1 bunaithe ar thaithí in dhá staidéir i 653 othar fásta a bhfuil taithí acu ar chóireáil a fhaigheann cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 443) nó phlaicéabó (n = 210) i gcomhar le táirgí íocshláinte frith-aisvíreasach eile ar feadh 24 seachtaine agus freisin i staidéir rialaithe comparáideach dall-dúbailte ina bhfuair 600 othar fásta cóireála-saonta cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg (n = 299) nó stavudine (n = 301) i gcomhar le lamivudine agus efavirenz ar feadh 144 seachtaine.

Staidéir chliniciúla Heipitíteas B: Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha ó shonraí staidéir chliniciúla HBV bunaithe go príomha ar thaithí in dhá staidéir rialaithe comparáideacha dall-dúbailte ina bhfuair 641 othar fásta le heipitíteas B ainsealach agus galar ae cúitithe cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg laethúil (n = 426) nó adefovir dipivoxil 10 mg laethúil (n = 215) ar feadh 48

seachtaine. Bhí na frithghníomhartha díobhálacha a breathnaíodh le cóireáil leanúnach ar feadh 384 seachtaine comhsheasmhach le próifíl tenofovir disoproxil. Tar éis meath tosaigh de thart ar -4.9 ml/nóiméad (ag baint úsáide as cothromóid Cockcroft-Gault) nó -3.9 ml/min/1.73 m² (ag baint úsáide as modhnú ar aiste bia i gcothromóid galar duánach [MDRD]) tar éis na chéad 4 seachtaine cóireála, an ráta den laghdú bliantúil i ndiaidh bunlíne na feidhme duánach a tuairiscíodh in othair cóireáilte tenofovir disoproxil bhí -1.41 ml/nóiméad in aghaidh na bliana (ag baint úsáide as cothromóid Cockcroft-Gault) agus -0.74 ml/min/1.73 m² in aghaidh na bliana (ag baint úsáide as cothromóid MDRD).

Othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu: Rinneadh measúnú ar phróifíl sábháilteachta tenofovir disoproxil in othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu i staidéar rialaithe gníomhach dall-dúbailte (GS-US-174-0108) ina bhfuair othair fásta cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 45) nó emtricitabine móide tenofovir disoproxil (n = 45) nó entecavir (n = 22) ar feadh 48 seachtaine.

Sa lámh cóireála tenofovir disoproxil, scoir 7% d'othair de chóireáil mar gheall ar theagmhas díobhálach; Bhí méadú deimhnithe ag 9% de na hothair ar creatínín séiream de ≥ 0.5 mg / dl nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg / dl trí sheachtain 48; Ní raibh aon difríochtaí suntasacha staitistiúla idir na hairm ina bhfuil Tenofovir-le chéile agus lámh Entecavir. Tar éis 168 seachtaine, bhí teip infhulaingtheachta ag 16% (7/45) den ghrúpa tenofovir disoproxil, 4% (2/45) den ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil, agus 14% (3/22) den ghrúpa entecavir. Trí déag faoin gcéad (6/45) den ghrúpa tenofovir disoproxil, bhí méadú deimhnithe ag 13% (6/45) den ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil, agus 9% (2/22) den ghrúpa entecavir i séiream creatíne ≥ 0.5 mg / dl nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg / dl.

Ag seachtain 168, i ndaonra seo na n-othar a bhfuil galar ae díchúitithe orthu, bhí ráta an bháis de 13% (6/45) sa ghrúpa tenofovir disoproxil, 11% (5/45) sa ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil agus 14% (3/22) sa ghrúpa entecavir. Ba é an ráta carcinoma hepatocellular ná 18% (8/45) sa ghrúpa tenofovir disoproxil, 7% (3/45) sa ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil agus 9% (2/22) sa ghrúpa entecavir.

Bhí ábhair a raibh scór CPT bonnlíne ard acu i mbaol níos airde teagmhais dhíobhálacha thromchúiseacha a fhorbairt (féach roinn 4.4).

Othair le heipitíteas ainsealach atá -frithsheasmhach in aghaidh lamivudine B: Níor aithníodh aon fhrithghníomhartha díobhálacha nua ar tenofovir disoproxil ó staidéar randamach, dall-dúbailte (GS-US-174-0121) ina bhfuair 280 othar atá frithsheasmhach in aghaidh lamivudine-cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 141) nó disoproxil emtricitabine / tenofovir (n = 139) ar feadh 240 seachtain.

Liostaítear thíos na frithghníomhartha díobhálacha a bhfuil amhras fúthu (ar a laghad is féidir) le cóireáil de réir aicme agus minicíocht orgán an chórais choirp. Laistigh de gach grúpáil minicíochta, cuirtear éifeachtaí neamh-inmhianaithe i láthair d'fhonn tromchúis a laghdú. Sainmhínítear minicíochtaí mar mhinicíochtaí an-choitianta ($\geq 1/10$), coitianta ($\geq 1/100$ go $< 1/10$), neamhchoitianta ($\geq 1/1,000$ go $< 1/100$) nó neamhchoitianta ($\geq 1/10,000$ go $< 1/1,000$).

Tábla 2: Achoimre tabulated ar fhrithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil bunaithe ar staidéar cliniciúil agus taithí iar-mhargáíochta

Minicíocht	Tenofovir disoproxil
<i>Meitibileacht agus neamhoird chothaithe:</i>	
An-choitianta:	hipeafosfáitéime ¹
Neamhchoitianta:	hipeacailéime ¹
Uathúla:	aigéadóis lachtach
<i>Neamhoird an chórais néarógach:</i>	
An-choitianta:	meadhrán
<i>Neamhoird gastrointestinal:</i>	
An-choitianta:	buinneach, urlacan, masmas
Coitianta:	suaimhneas
Neamhchoitianta:	paincréitíteas

Minicíocht	Tenofovir disoproxil
<i>Neamhoird heipteadhomlasaí:</i>	
Coitianta:	trasaimionáis méadaithe
Uathúla:	steatosis hepatach, heipitíteas
<i>Neamhoird fíochán craicinn agus fo-chraiceann:</i>	
An-choitianta:	gríos
Uathúla:	angóma
<i>Neamhoird fíochán mhatánchnámharlaigh agus tacaíochta:</i>	
Coitianta:	laghdú ar dhlús mianraí cnámh ³
Neamhchoitianta:	rabdamalú ¹ , laige matáin ¹
Uathúla:	oistéamalaice (a léirítear mar phian cnámh agus a chuireann go minic le bristeacha) ^{1,2} , miópaite ¹
<i>Neamhoird duánacha agus fuail:</i>	
Neamhchoitianta:	creatinín méadaithe, feadánpaite duánach cóngarach (lena n-áirítear siondróm Fanconi)
Uathúla:	teip ghéar duánach, teip duánach, neacróis ghéar feadánach, neifriteas (lena n-áirítear nephritis géarmhíochaine scáineach) ² , diaibéiteas feadánpaite insipidus
<i>Neamhoird ghinearálta agus coinníollacha láithreáin riaracháin:</i>	
An-choitianta:	aistéine

¹ D'fhéadfadh an t-imoibriú díobhálach seo tarlú mar thoradh ar feadánpaite duánach cóngarach. Ní mheastar go bhfuil baint chúiseach aige le tenofovir disoproxil in éagmais an choinnill seo.

² Aithníodh an t-imoibriú díobhálach seo trí fhaireachas iar-mhargáíochta ach níor breathnaíodh é i dtrialacha cliniúla rialaithe randamaithe nó i gclár rochtana leathnaithe tenofovir disoproxil. Measadh an chatagóir minicíochta ó ríomh staitistiúil bunaithe ar líon iomlán na n-othar a nochtadh do tenofovir disoproxil i dtrialacha cliniúla rialaithe randamaithe agus an clár rochtana leathnaithe (n = 7,319).

³ Measadh minicíocht an fhrithghníomhartha díobhálacha seo bunaithe ar shonraí sábháilteachta a fuarthas ó staidéir chliniciúla éagsúla le TDF in othair ionfhabhtaithe HBV-ionfhabhtaithe. Féach freisin rannáin 4.4 agus 5.1.

Cur síos ar fhrithghníomhartha díobhálacha roghnaithe

VEID-1 agus heipitíteas B:

Lagú duánach

De réir mar a d'fhéadfadh Viread a bheith ina chúis le monatóireacht damáiste duánach ar fheidhm duánach moltar (féach roinn 4.4 agus 4.8 *Achoimre ar an bpróifíl sábháilteachta*). Feadánpaite duánach cóngarach réiteach nó feabhsaithe go ginearálta tar éis scor tenofovir disoproxil. Mar sin féin, i roinnt othar, níor réitigh laghduithe ar imréiteach creatinín go hiomlán in ainneoin scor tenofovir disoproxil. Tá othair atá i mbaol lagú duánach (amhail othair a bhfuil fachtóirí riosca duánach bunlíne acu, ard-ghalar VEID, nó othair a fhaigheann cógais nephrotocsaineacha comhchéimneach) i mbaol níos mó go bhfaighidh siad aisghabháil neamhiomlán ar fheidhm duánach in ainneoin scor tenofovir disoproxil (féach roinn 4.4).

Aigéadóis lachtach

Tuairiscíodh cásanna aigéadóis lachtaigh le tenofovir disoproxil ina n-aonar nó i gcomhar le frith-aisvíreasacha eile. Tá othair a bhfuil fachtóirí réamh-mheasta acu amhail othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu, nó othair a fhaigheann míochainí comhchéimneacha ar eol dóibh aigéadóis lachtach a spreagadh i mbaol méadaithe go bhfaighidh siad aigéadóis lachtach dian le linn cóireála tenofovir disoproxil, lena n-áirítear torthaí marfacha.

VEID-1:

Paraiméadair mheitibileacha

D'fhéadfadh méachan agus leibhéil lipidí fola agus glúcóis méadú le linn teiripe frith-aisvíreasach (féach roinn 4.4).

Siondróm athghníomhachtú imdhíonachta

In othair atá ionfhabhtaithe le VEID a bhfuil easnamh mór imdhíonachta orthu tráth tionscnaimh CART, d'fhéadfadh imoibriú athlastacha le hionfhabhtuithe faille aisiomptómacha nó iarmharacha teacht chun cinn. Tuairiscíodh neamhoird uath-imdhíonachta (amhail galar Graves agus heipitíteas uath-imdhíonachta) freisin; mar sin féin, tá an t-am tuairiscithe chun tosú níos athraithí agus is féidir leis na himeachtaí seo tarlú go leor míonna tar éis cóireáil a thionscnamh (féach roinn 4.4).

Oistéineacróis

Tuairiscíodh cásanna oistéineacróis, go háirithe in othair a bhfuil fachtóirí riosca aitheanta go ginearálta acu, galar VEID chun cinn nó nochtheadh fad-téarmach do CART. Ní fios cé chomh minic is atá sé seo (féach roinn 4.4).

Heipitíteas B:

Géarú heipitíteas le linn cóireála

I staidéir le hothair nuicleosíd-saonta, ingearchlónna ALT ar-chóireáil > 10 n-uaire ULN (uasteorainn gnáth) agus > tharla bonnlíne 2 uair i 2.6% d'othair a bhfuil cóireáil tenofovir disoproxilorthu. Bhí am airmheánach ag ingearchlónna ALT chun tús a chur le 8 seachtaine, réitíodh iad le cóireáil leanúnach, agus, i bhformhór na gcásanna, bhí baint acu le $\geq 2 \log_{10}$ cóip / laghdú ml ar ualach víreasach a tháinig roimh an ingearchlón ALT nó a bhí i gcomhthráth leis. Moltar monatóireacht thréimhsiúil ar fheidhm hepatic le linn cóireála (féach roinn 4.4).

Géarú heipitíteas tar éis deireadh a chur le cóireáil

In othair ionfhabhtaithe HBV, tharla fianaise chliniciúil agus saotharlainne ar ghéarú heipitíteas tar éis deireadh a chur le teiripe HBV (féach roinn 4.4).

Daonra pédiatrach

VEID-1

Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha bunaithe ar dhá thriail randamaithe (staidéir GS-US-104-0321 agus GS-US-104-0352) i 184 othar pédiatraiceach ionfhabhtaithe le VEID-1 infected paediatric patients (idir 2 agus < 18 mbliana d'aois) a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 93) nó plaicéabó / comparadóir gníomhach (n = 91) i gcomhar le gníomhairí frith-aisvíreasach eile ar feadh 48 seachtaine (féach roinn 5.1). Bhí na fhrithghníomhartha díobhálacha a breathnaíodh in othair phédiatraiceacha a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil comhsheasmhach leo siúd a breathnaíodh i staidéir chliniciúla ar tenofovir disoproxil i ndaoine fásta (féach cuid 4.8 *Achoimre táblaithe ar fhrithghníomhartha díobhálacha* agus 5.1).

Tuairiscíodh laghduithe ar BMD in othair phédiatraiceacha. In ógánaigh ionfhabhtaithe VEID-1, bhí na scóir BMD-Z a breathnaíodh in ábhair a fuair tenofovir disoproxil níos ísle ná iad siúd a breathnaíodh in ábhair a fuair phlaicéabó. I leanaí ionfhabhtaithe VEID-1, bhí na scóir BMD-Z a breathnaíodh in ábhair a d'aistrigh go tenofovir disoproxil níos ísle ná iad siúd a breathnaíodh in ábhair a d'fhan ar a réimeas le stavudine nó zidovudine iontú (féach roinn 4.4 agus 5.1).

I staidéar GS-US-104-0352, 8 as 89 othar pédiatraiceach (9.0%) faoi lé tenofovir disoproxil (nochtheadh disoproxil airmheán tenofovir 331 seachtaine) scor drugaí staidéir mar gheall ar imeachtaí díobhálacha duánach. Bhí torthaí saotharlainne ag cúig ábhar (5.6%) a bhí comhsheasmhach go cliniúil le feadánpaite duánach cóngarach, agus scoir 4 acu teiripe tenofovir disoproxil. Bhí luachanna ráta scagacháin glomarúlach measta (GFR) ag seacht n-othar idir 70 agus 90 mL/min/1.73 m². Ina measc, bhí laghdú suntasach cliniúil ar GFR measta ag 3 othar a d'fheabhsaigh tar éis deireadh a chur le tenofovir disoproxil.

Heipitíteas ainsealach B

Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha bunaithe ar staidéar randamach (Staidéar GS-US-174-0115) i 106 othar ógánach (12 go < 18 mbliana d'aois) le heipitíteas ainsealach B ag fáil cóireála le tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) nó phlaicéabó (n = 54) ar feadh 72 seachtaine agus ar staidéar randamach (Staidéar GS-US-174-0144) i 89 othar le heipitíteas ainsealach B (2 go < 12 bliana d'aois) ag fáil cóireála le tenofovir disoproxil (n = 60) nó phlaicéabó (n = 29) ar feadh 48 seachtaine. Bhí na fhrithghníomhartha díobhálacha a breathnaíodh in othair phédiatraiceacha a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil comhsheasmhach leo siúd a breathnaíodh i staidéir chliniciúla ar tenofovir disoproxil i ndaoine fásta (féach cuid 4.8 *Achoimre táblaithe ar fhrithghníomhartha díobhálacha* agus 5.1).

Breathnaíodh laghduithe ar BMD in othair phédiatraiceacha ionfhabhtaithe HBV 2 go < 18 mbliana d'aois. Bhí na Z-scóranna BMD a breathnaíodh in ábhair a fuair tenofovir disoproxil níos ísle ná iad siúd a breathnaíodh in ábhair a fuair phlaicéabó (féach roinn 4.4 agus 5.1).

Daonra(i) speisialta eile

Othair a bhfuil lagú duánach orthu

Ní mholtar tenofovir disoproxil a úsáid in othair phéidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu (féach roinn 4.2 agus 4.4).

Géarú heipitíteas tar éis deireadh a chur le cóireáil

In othair atá ionfhabhtaithe le VEID atá comhionfhabhtaithe le HBV, tharla fianaise chliniciúil agus saotharlainne ar heipitíteas tar éis deireadh a chur le tenofovir disoproxil (féach roinn 4.4).

Tuairisciú ar fhrithghníomhartha díobhálacha amhrasta

Tá sé tábhachtach frithghníomhartha díobhálacha amhrasta a thuairisciú tar éis údarú an táirge íocshláinte. Is féidir faireachán leanúnach a dhéanamh ar chothromaíocht sochair/riosca an táirge íocshláinte dá bharr. Iarrtar ar ghairmithe cúraim sláinte aon fhrithghníomhartha díobhálacha amhrasta a thuairisciú tríd **an gcóras náisiúnta tuairiscithe atá luaite in Aguisín V**.

4.9 Ródháileog

Comharthaí

Má tharlaíonn ródháileog ní mór monatóireacht a dhéanamh ar an othar le haghaidh fianaise ar thocsaineacht (féach roinn 4.8 agus 5.3), agus cóireáil thacúil chaighdeánach a chur i bhfeidhm de réir mar is gá.

Bainistíocht

Is féidir Tenofovir a bhaint trí haema-scagdhealaithe; Is é an t-imréiteach haema-scagdhealaithe airmheánach de tenofovir ná 134 ml / min. Ní fios an féidir tenofovir a bhaint trí scagdhealú peireatóinéim.

5. AIRÍONNA CÓGASEOLAÍOCHA

5.1 Airíonna cógasdinimiciúla

Grúpa Cógastheiripeach: Ais-víreaseach le haghaidh úsáid chórasach; núicléisíd agus núicléitíd coscairí tras-scriptáis droim ar ais, cód ATC: J05AF07

Sásra gníomhaíochta agus éifeachtaí cógasdinimiciúla

Is é tenofovir disoproxil fumarate salann fúmaráite an pródruga tenofovir disoproxil. Déantar tenofovir disoproxil a ionsú agus a thiontú go dtí an tsubstaint ghníomhach tenofovir, ar analógach monafosfáit núicléisíd (núicléitíd) é. Déantar Tenofovir a thiontú ansin go dtí an meitibilít ghníomhach, défhosfáit tenofovir, críoctóir slabhra obligate, trí einsímí ceallacha a chuirtear in iúl go bunúsach. Tá leathré ioncheallach de 10 n-uair an chloig ag défhosfáit Tenofovir i ngníomh agus 50 uair an chloig i gcealla monanúicléach fola imeallacha (PBMCanna). Cuireann défhosfáit tenofovir bac ar tras-scriptáis droim ar ais VEID-1 agus an polaiméaráis HBV trí chomórtas ceangailteach díreach leis an tsubstráit nádúrtha deocsairbonucleotide agus, tar éis é a ionchorprú i DNA, trí fhoirceannadh slabhra DNA. Is inhibitor lag de pholaiméiréisí ceallacha α , β , agus γ é diphosphate tenofovir. Ag tiúchan suas le 300 mol/l, níor léirigh tenofovir aon éifeacht ar shintéisiú DNA miteachondrial nó ar tháirgeadh aigéid lachtaigh i dtástálacha in vitro.

Sonraí a bhaineann le HIV

Gníomhaíocht fhrithvíreasach VEID in vitro: Is é an tiúchan tenofovir atá ag teastáil le haghaidh cosc 50% (EC₅₀) den chineál fiáin saotharlainne VEID-1_{IIIB} ná 1-6 $\mu\text{mol/l}$ i línte cille limfóideach agus 1.1 $\mu\text{mol/l}$ i gcoinne fochineál príomhúil VEID-1 aonraíonn B i PBMCanna. Tá Tenofovir ghníomhach freisin i gcoinne fochineálacha VEID-1A, C, D, E, F, G, agus O agus i gcoinne VEID_{BaL} i gcealla monaicit/macrafagach príomhúla. Léiríonn Tenofovir gníomhaíocht *in vitro* i gcoinne VEID-2, le EC₅₀ de 4.9 $\mu\text{mol/l}$ i gcealla MT-4.

Friotaíocht: Roghnaíodh cineálacha VEID-1 a bhfuil claonadh laghdaithe acu i leith tenofovir agus sóchán K65R in tras-scrioptáis droim ar ais *in vitro* agus i roinnt othar (féach Éifeachtúlacht agus sábháilteacht chliniciúil). Ba cheart tenofovir disoproxil a sheachaint in othair a bhfuil taithí frith-aisvíreasach acu a bhfuil tréithchineálacha acu a chothaíonn an sóchán K65R (féach cuid 4.4). Ina theannta sin, roghnaigh tenofovir ionadú K70E in tras-scrioptáis droim ar ais VEID-1 agus bíonn soghabhálacht laghdaithe ag leibhéal íseal i leith tenofovir mar thoradh air.

Tá measúnú déanta ag staidéir chliniciúla in othair a bhfuil taithí acu ar chóireáil-ar ghníomhaíocht frith-VEID de tenofovir disoproxil 245 mg i gcoinne tréithchineálacha de VEID-1 a bhfuil frithsheasmhacht in aghaidh coscairí núicléasíde acu. Tugann na torthaí le fios gur léirigh othair a léirigh VEID 3 nó níos mó sóchán a bhaineann le thymidine-analóg (TAManna) lena n-áirítear an sóchán droim ar ais transcriptase M41L nó L210W freagra laghdaithe ar theiripe tenofovir disoproxil 245 mg.

Éifeachtúlacht chliniciúil agus sábháilteacht

Léiríodh éifeachtaí tenofovir disoproxil ar dhaoine fásta a bhfuil taithí- acu ar chóireáil- agus ar dhaoine a bhfuil ionfhabhtú VEID-1 naí orthu i dtrialacha 48 seachtaine agus 144 seachtaine, faoi seach.

I staidéar GS-99-907, cuireadh cóireáil ar 550 othar fásta a raibh taithí acu ar chóireáil-le phlaicéabó nó le tenofovir disoproxil 245 mg ar feadh 24 seachtaine. Ba é meánáireamh bunlíne na gceall CD4 ná 427 ceall/mm³, ba é an meán-phlasma bunlíne VEID-1 RNA ná 3.4 log₁₀ cóip/ml (bhí ualach víreasach < 5,000 cóip/ml) ag 78% d'othair agus b'ionann an mheántréimhse de chóireáil VEID roimhe seo. bhí 5.4 bliana. Léirigh anailís bhunlíne ghéinitíopach ar aonrúcháin VEID ó 253 othar go raibh sócháin friotaíochta VEID-1 ag 94% de na hothair a bhain le coscairí tras-scríbhíne droim ar ais núicléisid, bhí sócháin ag 58% a bhain le coscairí próitéais agus bhí sócháin ag 48% a bhain le coscairí tras-scríbhinnáis droim ar ais neamhnúicléasíde.

Ag seachtain 24 ba é an meánathrú ualaithe ó thaobh ama ón mbonnlíne i log₁₀ plasma leibhéil VEID-1 RNA (DAVG₂₄) ná -0.03 log₁₀ cóipeanna/ml agus -0.61 log₁₀ cóipeanna/ml do na faighteoirí phlaicéabó agus tenofovir disoproxil 245 mg (p < 0.0001). Chonacthas difríocht shuntasach staitistiúil i bhfabhar tenofovir disoproxil 245 mg sa mheánathrú ualaithe ó thaobh ama ón mbunlíne ag seachtain 24 (DAVG₂₄) le haghaidh comhaireamh CD4 (+13 cealla/mm³ le haghaidh tenofovir disoproxil 245 mg i gcoinne -11 cealla/mm³ le haghaidh phlaicéabó, p-luach = 0.0008). Bhí an freagra antiviral ar tenofovir disoproxil marthanach trí 48 seachtaine (DAVG₄₈ bhí -0.57 log₁₀ cóipeanna/ml, bhí céatadán na n-othar le VEID-1 RNA faoi bhun 400 nó 50 cóip/ml cothrom le 41% agus 18 % faoi seach). D'fhorbair ochtar (2%) othar cóireáilte tenofovir disoproxil 245 mg an sóchán K65R laistigh den chéad 48 seachtaine.

Rinne an chéim staidéir ghníomhach rialaithe dall-dúbailte, GS-99-903, 144- seachtaine, measúnú ar éifeachtúlacht agus sábháilteacht tenofovir disoproxil 245 mg i gcoinne stavudine nuair a úsáidtear é i gcomhcheangal le lamivudine agus efavirenz in othair aosaigh ionfhabhtaithe le VEID-1 saonta chuig teiripe frith-aisvíreasach. Ba é meánáireamh bunlíne na gceall CD4 ná 279 ceall/mm³, b'ionann an meán-phlasma bunlíne VEID- RNA agus 4.91 cóipeanna log₁₀ /ml, bhí ionfhabhtú Siomptómach VEID-1 ag 19% d'othair agus bhí SEIF ag 18%. Rinneadh othair a shrathú trí chomhaireamh bunlíne VEID-1 RNA agus CD4. Bhí ualaí víreasacha bunlíne ag daichead-trí faoin gcéad d'othair > 100,000 cóip/ml agus bhí comhaireamh cealla CD4 < 200 ceall/ml ag 39%.

Le hintinn anailís a chóireáil (sonraí in easnamh agus aistriú i dteiripe frith-aisvíreasach (ART) a mheastar mar theip), ba é 80% agus 76% faoi seach líon na n-othar a raibh VEID-1 RNA orthu ná 400 cóip/ml agus 50 cóip/ml ag 48 seachtaine den chóireáil. sa lámh tenofovir disoproxil 245 mg, i gcomparáid le 84% agus 80% sa lámh stavudine. Ag 144 seachtaine, bhí comhréir na n-othar le VEID-1 RNA faoi bhun 400 cóip/ml agus 50 cóip/ml 71% agus 68% faoi seach sa lámh tenofovir disoproxil 245 mg, i gcomparáid le 64% agus 63% sa lámh stavudine.

Bhí an meánathrú ón mbunlíne le haghaidh comhaireamh VEID-1 RNA agus CD4 ag 48 seachtaine de chóireáil comhchosúil sa dá ghrúpa cóireála (-3.09 agus -3.09 log₁₀ cóipeanna/ml; +169 agus

167 cealla/mm³ sna grúpaí tenofovir disoproxil 245 mg agus stavudine, faoi seach). Ag 144 seachtaine cóireála, d'fhan an meánathrú ón mbunlíne comhchosúil sa dá ghrúpa cóireála (-3.07 agus -3.03 cóipeanna log₁₀ /ml; +263 agus +283 cealla/mm³ sna grúpaí tenofovir disoproxil 245 mg agus stavudine, faoi seach). Chonacthas freagairt chomhsheasmhach ar chóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg beag beann ar chomhaireamh bunlíne VEID-1 RNA agus CD4.

Tharla an sóchán K65R i gcéatadán beagán níos airde d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil ná sa ghrúpa rialaithe gníomhach (2.7% i gcomparáid le 0.7%). Tháinig frithsheasmhacht Efavirenz nó lamivudine roimh nó comhtharlú le forbairt K65R i ngach cás. Bhí VEID ag ocht n-othar a léirigh K65R sa ghéag tenofovir disoproxil 245 mg, tharla 7 gcinn díobh seo le linn na chéad 48 seachtaine den chóireáil agus an ceann deireanach le linn na seachtaine 96. Níor tugadh faoi deara aon fhorbairt eile K65R go dtí seachtain 144. D'fhorbair othar amháin sa ghéag tenofovir disoproxil ionadú K70E sa víreas. Ó na hanailísí géinitíopacha agus feinitíopacha araon, ní raibh aon fhianaise ar bhealaí eile friotaíochta in aghaidh tenofovir.

Sonraí a bhaineann le HBV

Gníomhaíocht frithvíreasach HBV in vitro: Rinneadh measúnú ar ghníomhaíocht frithvíreasach *in vitro* tenofovir in aghaidh HBV sa líne chill HepG2 2.2.15. Bhí na luachanna EC₅₀ do tenofovir sa raon 0.14 go 1.5 µmol/l, le luachanna CC₅₀ (tiúchan cíteatocsaineachta 50%) > 100 µmol/l.

Friotaíocht: Níor sainithníodh aon sócháin HBV a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil (féach Éifeachtúlacht agus sábháilteacht chliniciúil). I dtástálacha cille-bhunaithe, léirigh tréithchineálacha HBV a léirigh na sócháin rtV173L, rtL180M, agus rtM204I/V a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh lamivudine agus telbivudine go raibh claonadh i leith tenofovir idir 0.7- agus 3.4-huaire níos mó ná víreas de chineál fiáin. Léirigh tréithchineálacha HBV a léirigh na sócháin rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V agus rtM250V a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh entecavir so-ghabhálacht i leith tenofovir idir 0.6- agus 6.9-huaire níos mó ná an víreas fiáin. Léirigh tréithchineálacha HBV a léirigh na sócháin friotaíochta-bhaineann le adefovir rtA181V agus rtN236T go raibh siad so-ghabhálach i leith tenofovir idir 2.9- agus 10- huaire níos mó ná an víreas fiáin. D'fhan víris ina raibh an sóchán rtA181T so-ghabhálach do tenofovir le luachanna EC₅₀ 1.5-huaire níos mó ná an víreas fiáin.

Éifeachtúlacht chliniciúil

Tá léiriú tairbhí tenofovir disoproxil i ngalar cúitithe agus díchúitithe bunaithe ar fhreagraí víreolaíocha, bithcheimiceacha agus séireolaíocha i ndaoine fásta a bhfuil HBeAg dearfach agus HBeAg diúltach heipitíteas ainsealach B acu. I measc na n-othar cóireáilte bhí iad siúd a bhí cóireáil-saonta, a raibh taithí acu ar lamivudine, a raibh taithí acu ar adefovir dipivoxil agus othair a raibh sócháin friotaíochta lamivudine agus/nó adefovir dipivoxil orthu ag bunlíne. Léiríodh sochar freisin bunaithe ar fhreagraí histeolaíocha in othair chúitithe.

Taithí in othair a bhfuil galar ae cúitithe orthu ag 48 seachtaine (staidéir GS-US-174-0102 and GS-US-174-0103)

Léirítear torthaí 48 seachtaine ó dhá staidéar randamacha, céim 3 dall-dúbailte a dhéanann comparáid idir tenofovir disoproxil agus adefovir dipivoxil in othair aosacha a bhfuil galar ae cúitithe orthu i dTábla 3 thíos. Rinneadh staidéar GS-US-174-0103 in 266 othar HBeAg dhearfach (randamach agus cóireáilte) agus rinneadh staidéar GS-US-174-0102 in 375 othar (randamach agus cóireáilte) diúltach do HBeAg agus dearfach do HBeAb.

Sa dá staidéar seo bhí tenofovir disoproxil i bhfad níos fearr ná adefovir dipivoxil le haghaidh críochphointe éifeachtúlachta príomhúla na freagartha iomlán (sainmhínithe mar leibhéil HBV DNA < 400 cóip/ml agus feabhsú scóir necro-athlastach Knodell de 2 pointe ar a laghad gan dul in olcas i fiobróis Knodell). Bhain cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg freisin le cion i bhfad níos mó othar a raibh cóipeanna HBV DNA < 400 /ml orthu, i gcomparáid le cóireáil adefovir dipivoxil 10 mg. Bhain an dá chóireáil torthaí comhchosúla amach maidir le freagairt histeolaíoch (sainithe mar fheabhsú scóir necro-athlastach Knodell de 2 pointe ar a laghad gan dul in olcas i fiobróis Knodell) ag seachtain 48 (féach Tábla 3 thíos).

I staidéar GS-US-174-0103 bhí céatadán i bhfad níos mó othar sa ghrúpa tenofovir disoproxil ná sa ghrúpa adefovir dipivoxil tar éis ALT a normalú agus caillteanas HBsAg bainte amach acu ag seachtain 48 (féach Tábla 3 thíos).

Tábla 3: Paraiméadair éifeachtúlachta in othair chúitithe HBeAg diúltach agus HBeAg dearfach ag seachtain 48

	Staidéar 174-0102 (HBeAg diúltach)		Staidéar 174-0103 (HBeAg dearfach)	
Paraiméadar	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Comhlíonta freagairt (%)^a	71*	49.	67*	12.
Histeolaíocht Freagra histeolaíochta(%) ^b	72.	69.	74.	68.
Laghdú airmheánach HBV DNA ón mbunlíne ^c (log ₁₀ cóipeanna/ml)	-4.7*	-4.0.	-6.4*	-3.7.
HBV DNA (%) < 400 cóipeanna/ml (< 69 IU/ml)	93*	63.	76*	13.
ALT (%) Normalaithe ALT ^d	76.	77.	68*	54.
Séireolaíocht (%) HBeAg caillteanas/seirthingtú HBsAg caillteanas/seirthingtú	n/a	n/a	22/21	18/18
	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-luach i gcoinne adefovir dipivoxil < 0.05.

^a Freagra iomlán a shainmhínítear mar leibhéil DNA HBV < 400 cóip / ml agus feabhsú scór necra-athleastaigh Knodell de 2 phointe ar a laghad gan dul in olcas i fíobrós Knodell.

^b Feabhsú scór necra-athleastaigh Knodell de 2 phointe ar a laghad gan dul in olcas i bhfíobrós Knodell.

^c Ní léiríonn an t-athrú airmheánach ó bhunlíne HBV DNA ach an difríocht idir bunlíne HBV DNA agus teorainn braite (LOD) na measúnachta.

^d Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar normalú ALT ach othair le ALT os cionn ULN ag an mbunlíne.

n/a = Ní bhaineann le hábhar.

Bhain Tenofovir disoproxil le cion i bhfad níos mó othar le HBV DNA do-bhraite (< 169 cóipeanna/ml [< 29 IU/ml]; teorainn chainníochtaithe mheasúnacht HBV Roche Cobas Taqman), i gcomparáid le adefovir dipivoxil (staidéar GS-US-174-0102; 91%, 56% and staidéar GS-US-174-0103; 69%, 9%), faoi seach.

Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil inchomparáide in othair núicléisíd-saonta (n = 51) agus núicléisíd-saonta (n = 375) agus in othair le gnáth-ALT (n = 21) agus ALT neamhghnácha (n = 405) ag bunlíne nuair a bhí staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103. comhcheangailte. Cuireadh cóireáil le lamivudine roimhe seo ag daichead-naoi de na 51 othar a raibh taithí acu ar -núicléasíde. D'éirigh le seachtó-trí faoin gcéad de na hothair a raibh taithí acu ar núicléasíd-agus 69% d'othair núicléasaigh-saonta freagairt iomlán ar chóireáil; Bhain 90% de na hothair a raibh taithí acu ar núicléasíde-agus 88% d'othair núicléasaigh-naí amach cosc HBV DNA < 400 cóip/ml. Bhain gach othar le gnáth-ALT ag an mbunlíne agus 88% d'othair le ALT neamhghnácha ag an mbunlíne cosc HBV DNA < 400 cóip/ml.

Taithí níos faide ná 48 seachtaine i staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103

I staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103, tar éis cóireáil dall-dúbailte a fháil ar feadh 48 seachtaine (ceachtar tenofovir disoproxil 245 mg nó adefovir dipivoxil 10 mg), rolladh othair anonn gan aon bhriseadh ar chóireáil chuig lipéad-oscail tenofovir disoproxil. I staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103, lean 77% agus 61% d'othair sa staidéar go 384 seachtaine,

faoi seach. Ag seachtainí 96, 144, 192, 240, 288 agus 384, coinníodh cosc víreasach, freagairtí bithcheimiceacha agus séireolaíocha le cóireáil leanúnach díoproxil tenofovir (féach Táblaí 4 agus 5 thíos).

Tábla 4: Paraiméadair éifeachtúlachta in othair chúitithe HBeAg diúltach le linn na seachtaine 96, 144, 192, 240, 288 agus 384 cóireáil lipéad-oscailte

	Staideár 174-0102 (HBeAg diúltach)											
Paraiméadar ^a	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Seachtain	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 cóipeann a/ml (< 69 IU/ml)	90.	87.	84.	83.	80.	74.	89.	88.	87.	84.	84.	76.
ALT (%) Normalaithe ALT ^d	72.	73.	67.	70.	68.	64.	68.	70.	77.	76.	74.	69.
Séireolaíocht (%) HBeAg caillteanas/ serotiontú	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 caillteanas/ serotiontú	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 Bunaithe ar algartam Meastóireachta Fadtéarmach (Anailís LTE) - Tá othair a scoir den staidéar ag am ar bith roimh sheachtain 384 mar gheall ar chríochoimeáil sainithe prótacail, chomh maith leo siúd a chríochnaigh seachtain 384, san áireamh san ainmneoir.

^b 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dúbailte-dall agus lipéad-oscailte 48 seachtaine ina dhiaidh.

^c 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 48 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^d Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar normalú ALT ach othair le ALT os cionn ULN ag an mbunlíne.

^e 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine le lipéad-oscailte.

^f 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^g 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^h 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

ⁱ 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 192 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^j 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 192 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^k D'éirigh othar amháin sa ghrúpa seo HBsAg diúltach den chéad uair ag an gcuart 240 seachtaine agus bhí sé ar siúl sa staidéar tráth an scoite sonraí. Mar sin féin, deimhníodh caillteanas HBsAg an ábhair ag an gcuart ina dhiaidh sin.

^l 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 240 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^m 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 240 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

ⁿ Is éard atá sna figiúirí a chuirtear i láthair ná céatadán charnacha bunaithe ar anailís Kaplan Meier gan sonraí a bailíodh tar éis emtricitabine a chur le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil (KM-TDF) a áireamh.

^o 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte.

^p 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

n/a = Ní bhaineann le hábhar.

Tábla 5: Paraiméadair éifeachtúlachta in othair chúitithe HBeAg dearfach le linn na seachtaine 96, 144, 192, 240, 288 agus 384 cóireáil lipéad-oscailte

	Staidéar 174-0103 (HBeAg dearfach)											
Paraiméadar ^a	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Seachtain	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 cóipeanna/ml (< 69 IU/ml)	76.	72.	68.	64.	61.	56.	74.	71.	72.	66.	65.	61.
ALT (%) Normalaithe ALT ^d	60.	55.	56.	46.	47.	47.	65.	61.	59.	56.	57.	56.
Séireolaíocht (%)												
HBeAg caillteanas/ serotointú	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 caillteanas/ serotointú	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 Bunaithe ar algartam Meastóireachta Fadtéarmach (Anailís LTE) - Tá othair a scoir den staidéar ag am ar bith roimh sheachtain 384 mar gheall ar chríochofhointe sainithe prótacail, chomh maith leo siúd a chríochnaigh seachtain 384, san áireamh san ainmneoir.

^b 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dúbailte-dall agus lipéad-oscailte 48 seachtaine ina dhiaidh.

^c 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 48 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^d Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar normalú ALT ach othair le ALT os cionn ULN ag an mbunlíne.

^e 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine le lipéad-oscailte.

^f 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^g Is éard atá sna figiúirí a chuirtear i láthair ná céatadáin charnacha bunaithe ar anailís Kaplan Meier lena n-áirítear sonraí a bailíodh tar éis emtricitabine a chur le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil (KM-ITT).

^h 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte.

ⁱ 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^f 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus 192 seachtaine le lipéad-oscailte.

^k 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 192 seachtaine lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^l Is céatadáin charnacha iad na figiúirí a chuirtear i láthair bunaithe ar anailís Kaplan Meier gan sonraí a bailíodh tar éis emtricitabine a chur le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil (KM-TDF) a áireamh.

^m 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus lipéad-oscailte 240 seachtaine ina dhiaidh.

ⁿ 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 240 seachtaine lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^o 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte.

^p 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

Bhí sonraí bonnlíne péireáilte agus sonraí bithóipse ae seachtaine 240 ar fáil d'othair 331/489 a d'fhan i staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103 ag seachtain 240 (féach Tábla 6 thíos). Ní raibh aon athrú nó feabhas ar fhiobróis ag nócha a cúig faoin gcéad (225/237) d'othair gan cirrhosis ag an mbunlíne agus 99% (93/94) d'othair a raibh cirrhosis ag an mbunlíne orthu (scór fiobróis Ishak). As na 94 othar a raibh cirrhosis orthu ag an mbunlíne (scór fiobróis Ishak: 5-6), ní raibh aon athrú ar scór fiobróis Ishak ag 26% (24) agus d'fhulaing 72% (68) cúlchéimniú cirrhosis faoi sheachtain 240 le laghdú ar scór fiobróis Ishak. ar a laghad 2 pointe.

Tábla 6: Freagra histeolaíoch (%) in ábhair chúitithe HBeAg diúltach agus HBeAg dearfach ag seachtain 240 i gcomparáid leis an mbunlíne

	Staidéar 174-0102 (HBeAg diúltach)		Staidéar 174-0103 (HBeAg dearfach)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Histological response ^{a,b} (%)	88. [130/148]	85. [63/74]	90. [63/70]	92. [36/39]

^a Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar histeolaíocht ach othair a raibh na sonraí bithóipse ae a bhí ar fáil acu (In easnamh = Eisithe) faoi sheachtain 240. Eisiatar freagra tar éis emtricitabine a chur leis (17 ábhar san iomlán sa dá staidéar).

^b Feabhsú scór necro-athlastach Knodell de 2 phointe ar a laghad gan dul in olcas i scór fiobrós Knodell.

^c 48 seachtaine tenofovir disoproxil dall dúbailte agus lipéad oscailte suas le 192 seachtaine ina dhiaidh.

^d 48 seachtain adefovir dipivoxildall dúbailte agus suas le 192 seachtaine lipéad oscailte tenofovir disoproxil.

Taithí in othair le comh-ionfhabhtú VEID agus taithí lamivúdine roimhe seo

I staidéar rialaithe randamach, dall-dúbailte 48-seachtaine, ar tenofovir disoproxil 245 mg in othair aosacha atá comh-fhabhtaithe le VEID-1 agus le heipitíteas B ainsealach a raibh taithí lamivúdine acu roimhe seo (staidéar ACTG 5127), ba iad na meánleibhéil séiream HBV DNA ag bunlíne in othair a ndearnadh randamacht orthu go dtí an ghéag tenofovir ná 9.45 log₁₀ cóipeanna/ml (n = 27). Bhain cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg le meánathrú ar séiream HBV DNA ón mbunlíne, sna hothair a raibh sonraí 48-seachtaine ina leith, de -5.74 log₁₀ cóipeanna/ml (n = 18). Ina theannta sin, bhí gnáth ALT ag 61% d'othair le linn na seachtaine 48.

Taithí in othair a bhfuil macasamhlú víreasach leanúnach acu (staidéar GS-US-174-0106)

Rinneadh éifeachtúlacht agus sábháilteacht tenofovir disoproxil 245 mg nó tenofovir disoproxil 245 mg móide 200 mg emtricitabine a mheas i staidéar randamach, dall-dúbailte (staidéar GS-US-174-0106), in othair HBeAg dearfach agus HBeAg a raibh aosach diúltach acu. víréimeas marthanach (HBV DNA ≥ 1,000 cóip/ml) agus adefovir dipivoxil 10 mg á fháil ar feadh níos mó ná 24 seachtaine. Ag an mbunlíne, rinneadh cóireáil le lamivudine roimhe seo ar 57% d'othair a ndearnadh randamacht orthu go tenofovir disoproxil i gcomparáid le 60% d'othair randamach chuig emtricitabine plus tenofovir disoproxil. Ar an iomlán ag seachtain 24, bhí 66% (35/53) d'othair le HBV DNA < 400 cóip/ml (< 69 IU/ml) i gcomparáid le 69% (36/52) d'othair ar cuireadh cóireáil orthu le emtricitabine móide tenofovir mar thoradh ar chóireáil le tenofovir disoproxil díphróxil (p = 0.672). Ina theannta sin bhí HBV DNA (< 169 cóip/ml [< 29 IU/ml]; do-bhraite ag 55% (29/53) d'othair ar cuireadh cóireáil orthu le tenofovir disoproxil; teorainn chainníochtaithe mheasúnacht HBV Roche Cobas TaqMan) i gcomparáid le 60% (31/52) othar ar cuireadh cóireáil orthu le emtricitabine móide tenofovir disoproxil (p = 0.504). Is deacair comparáidí idir grúpaí cóireála i ndiaidh seachtaine 24 a léirmhíniú ós rud é go raibh an rogha ag imscrúdaitheoirí cóireáil a dhianú chuig emtricitabine lipéad-oscailte móide tenofovir disoproxil. Tá staidéir fhad-téarmacha ar siúl chun tairbhe/riosca bithteiripe le emtricitabine plus tenofovir disoproxil in othair mhona-ionfhabhtaithe HBV a mheas.

Taithí in othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu ag 48 seachtaine (staidéar GS-US-174-0108) Is éard atá i Staidéar GS-US-174-0108 ná staidéar randamach, dall-dúbailte, rialaithe gníomhach a dhéanann meastóireacht ar shábháilteacht agus ar éifeachtúlacht tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabine móide tenofovir disoproxil (n = 45), agus entecavir (n = 22), in othair a bhfuil galar ae díchúitithe acu. Sa ghéag cóireála tenofovir disoproxil, bhí meánscore CPT de 7.2 ag othair, meánscore HBV DNA de 5.8 log₁₀cóip/ml agus meánscore ALT de 61 U/l ag an mbunlíne. Bhí ar a laghad 6 mhí de thaithí lamivúdine roimhe seo ag daichead-dó faoin géad (19/45) d'othair, bhí taithí adefovir dipivudine roimhe seo ag 20% (9/45) d'othair agus bhí lamivudine agus/nó adefovir ag 9 as 45 othar (20%) sócháin friotaíochta dipivoxil ag bunlíne. Cuireadh deireadh leis na críochphointí sábháilteachta comh-bhunaidh mar gheall ar theagmhas díobhálach agus deimhníodh méadú ar séiream creatinine ≥ 0.5 mg/dl nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg/dl.

In othair le scóir CPT ≤ 9 , bhain 74% (29/39) de tenofovir disoproxil, agus 94% (33/35) de ghrúpaí cóireála emtricitabine móide tenofovir disoproxil amach HBV DNA < 400 cóip/ml tar éis 48 seachtaine de chóireáil.

Ar an iomlán, tá na sonraí a fhaightear ón staidéar seo ró-theoranta chun aon chonclúidí cinntitheacha a bhaint amach maidir le comparáid a dhéanamh idir emtricitabine plus tenofovir disoproxil versus tenofovir disoproxil, (féach Tábla 7 thíos).

Tábla 7: Paraiméadair sábháilteachta agus éifeachtúlachta in othair dhíchúitithe ag seachtain 48

Paraiméadar	Staidéar 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg nó 1 mg) n = 22
Teip infhulaingteachta (scor buan den druga staidéir mar gheall ar AE a tháinig chun cinn le cóireáil) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Méadú deimhnithe ar creatínín séiream ≥ 0.5 mg/dl ón mbunlíne nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 cóipeanna/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Gnáth ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 laghdú pointe ar CPT ón mbunlíne n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Athrú meánach ón mbunlíne sa scór CPT	-0.8.	-0.9.	-1.3.
Athrú meánach ón mbunlíne sa scór MELD	-1.8.	-2.3.	-2.6.

^a p-luach ag déanamh comparáide idir na lámha comhcheangailte-tenofovir ina bhfuil an lámh *in aghaidh* an ghéag entecavir = 0.622,

^b p-luach ag déanamh comparáide idir na lámha comhcheangailte-tenofovir ina bhfuil an lámh *in aghaidh* an ghéag entecavir = 1.000.

Taithí níos faide ná 48 seachtaine i staidéar GS-US-174-0108

Ag baint úsáide as anailís neamhchríochnaitheach/lasc = teip, bhain 50% (21/42) de na hábhair a fuair tenofovir disoproxil, 76% (28/37) de na hábhair a fhaigheann emtricitabine móide tenofovir disoproxil agus 52% (11/21) de na hábhair a fuair entecavir HBV DNA < 400 cóip/ml ag seachtain 168.

Taithí in othair a bhfuil HBV lamivudine-frithsheasmhach orthu ag 240 seachtaine (staidéar GS-US-174-0121)

Rinneadh éifeachtúlacht agus sábháilteacht 245 mg tenofovir disoproxil a mheas i staidéar randamach, dall-dúbailte (GS-US-174-0121) in othair HBeAg dearfach agus HBeAg diúltach (n = 280) a bhfuil galar ae cúitithe orthu, víremia (HBV DNA $\geq 1,000$ IU/ml), agus fianaise ghéinitópach ar fhriotaíocht lamivúdine (rtM204I/V +/- rtL180M). Ní raibh sócháin friotaíochta bainteach le adefovir ag bunlíne ach ag cúigear. Rinneadh céad daichead a haon agus 139 ábhar aosach a randamach chuig lámh cóireála tenofovir disoproxil agus emtricitabine móide tenofovir disoproxil, faoi seach. Bhí déimeagrafaic bhunlíne comhchosúil idir an dá ghéag cóireála: Ag an mbunlíne, bhí 52.5% de na hábhair HBeAg diúltach, bhí 47.5% HBeAg dearfach, b'ionann meánleibhéal HBV DNA agus 6.5 log₁₀ cóipeanna/ml, agus ba é an meánleibhéal ALT ná 79 U/l, faoi seach.

Tar éis 240 seachtaine de chóireáil, bhí HBV DNA < 400 cóip/ml ag 117 de 141 ábhar (83%) a rinne randamach go tenofovir disoproxil, agus bhí normalú ALT ag 51 ábhar as 79 (65%). Tar éis 240 seachtaine de chóireáil le emtricitabine móide tenofovir disoproxil, bhí HBV DNA < 400 cóip/ml ag 115 ábhar as 139 (83%), agus bhí normalú ALT ag 59 ábhar as 83 (71%). I measc na n-ábhar HBeAg dearfach a randamacháíodh go tenofovir disoproxil, bhí caillteanas HBeAg i 16 de 65 ábhar (25%), agus bhain 8 de 65 ábhar (12%) sero-chomhshó frith-HBe le seachtain 240. Sna hábhair HBeAg dearfach a randamacháíodh go emtricitabine móide tenofovir disoproxil, bhain 13 ábhar as 68 (19%) caillteanas HBeAg, agus bhain 7 ábhar as 68 ábhar (10%) sero-chomhshó frith-HBe le seachtain 240. Bhain dhá ábhar randamach go tenofovir disoproxil caillteanas HBsAg faoi Sheachtain 240, ach níor bhain siad séirea-thiontú go frith-HBanna. Bhain cúig ábhar randamach chuig emtricitabine móide tenofovir disoproxil caillteanas HBsAg, agus d'fhulaing 2 de na 5 ábhar seo séirea-thiontú go frith-HBanna.

Friotaíocht chliniciúil

Rinne ceithre chéad fiche sé othar HBeAg diúltach (GS-US-174-0102, n = 250) agus HBeAg dearfach (GS-US-174-0103, n = 176) randamach ar dtús chuig cóireáil dall-dúbailte tenofovir déphroxil agus ansin aistrigh siad go dtí lipéad-oscailte rinneadh measúnú ar chóireáil tenofovir disoproxil le haghaidh athruithe géinitíopacha i bpolaiméaráis HBV ón mbunlíne. Measúnuithe géinitíopacha a rinneadh ar gach othar le HBV DNA > 400 cóipeanna/ml ag seachtain 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) agus 384 (n = 2) de tenofovir monateiripe disoproxil léirigh nach bhfuil aon sócháin a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil forbartha.

Rinne dhá chéad agus cúig othar déag HBeAg diúltach (GS-US-174-0102, n = 125) agus HBeAg dearfach (GS-US-174-0103, n=90) othair randamach ar dtús chuig cóireáil déipivoxil adefovir dall-dúbailte agus ansin d'athraigh siad go dtí lipéad-oscailte rinneadh cóireáil tenofovir disoproxil le haghaidh athruithe géinitíopacha i HBV polaiméaráis ón mbunlíne. Rinneadh meastóireachtaí géinitíopacha ar gach othar a bhfuil HBV DNA > 400 cóipeanna/ml orthu ag seachtain 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) agus 384 (n = 2) de tenofovir monateiripe disoproxil léirigh nach bhfuil aon sócháin a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil forbartha.

I staidéar GS-US-174-0108, fuair 45 othar (lena n-áirítear 9 othar le sócháin friotaíochta lamivudine agus/nó adefovir dipivoxil ag bunlíne) tenofovir disoproxil ar feadh suas le 168 seachtaine. Bhí sonraí géinitíopacha ó bhunlíne péireáilte agus ar aonróa cóireála HBV ar fáil do 6/8 othar le HBV DNA > 400 cóip/ml ag seachtain 48. Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo. Rinneadh anailís ghéinitíopach ar 5 ábhar sa tseachtain postála láimhe tenofovir disoproxil 48. Níor aimsíodh aon ionadaí aimínaigéad a bhaineann le friotaíocht tenofovir disoproxil in aon ábhar.

I staidéar GS-US-174-0121, fuair 141 othar a raibh ionadaí friotaíochta lamivudine acu ag an mbunlíne tenofovir disoproxil ar feadh suas le 240 seachtaine. Le chéile, bhí 4 othar a raibh taithí acu ar eipeasóid víréimeach (HBV DNA > 400 cóip/ml) ag an bpointe ama deiridh ar TDF. Ina measc, bhí sonraí seichimh ó bhunlíne péireáilte agus ar aonráidí cóireála HBV ar fáil do 2 as 4 othar. Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo.

I staidéar péidiatraiceach (GS-US-174-0115), fuair 52 othar (lena n-áirítear 6 othar le sócháin friotaíochta lamivudine ag an mbunlíne) tenofovir disoproxil dalláilte ar feadh suas le 72 seachtaine agus ansin d'athraigh 51/52 othar go tenofovir disoproxil lipéad oscailte (grúpa TDF-TDF). Rinneadh meastóireachtaí géinitíopacha ar gach othar laistigh den ghrúpa seo le HBV DNA > 400 cóipeanna/ml ag seachtain 48 (n = 6), seachtain 72 (n = 5), seachtain 96 (n = 4), seachtain 144 (n = 2), agus seachtain 192 (n = 3). Fuair caoga-ceathair othar (lena n-áirítear 2 othar le sócháin friotaíochta lamivudine ag an mbunlíne) cóireáil phlaicéabó dalláilte ar feadh 72 seachtaine, agus 52/54 othar ina dhiaidh sin le tenofovir disoproxil (grúpa PLB-TDF). Rinneadh meastóireachtaí géinitíopacha ar gach othar laistigh den ghrúpa seo le HBV DNA > 400 cóip/ml ag seachtain 96 (n = 17), seachtain 144

(n = 7), agus seachtain 192 (n = 8). Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo.

I staidéar pédiatraiceach (GS-US-174-0144), bhí sonraí géinitíopacha ó bhunlíne péireáilte agus ar aonráidí cóireála HBV ó othair a fuair tenofovir disoproxil dall ar fáil do 9 n-othar as 10 sa tseachtain 48 a raibh plasma HBV DNA acu > 400 cóipeanna/ mL. Sonraí géineitíopacha ó bhunlíne péireáilte agus ar chóireáil Aonraítear HBV ó othair a d'aistrigh go tenofovir disoproxil lipéad oscailte ó tenofovir disoproxil dalláilte (grúpa TDF-TDF) nó ó phlaicéabó (grúpa PLB-TDF) tar éis 48 seachtaine de chóireáil dalláilte ar a laghad a bheith ar fáil le haghaidh 12 as 16 othar ag an tseachtain 96, 4 as 6 othar sa tseachtain 144 agus 4 othar as 4 sa tseachtain 192 a raibh plasma HBV DNA acu > 400 cóip/ml. Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo faoi sheachtainí 48, 96, 144 nó 192.

Daonra pédiatrach

VEID-1: I staidéar GS-US-104-0321, cuireadh cóireáil ar 87 VEID-1 othar a raibh taithí acu ar chóireáil 12 go < 18 bliain d'aois le tenofovir disoproxil (n = 45) nó phlaicéabó (n = 42) i gcomhar le córas cúlra optamaithe (OBR) ar feadh 48 seachtaine. Mar gheall ar theorainneacha an staidéir, níor léiríodh tairbhe tenofovir disoproxil thar phlaicéabó bunaithe ar leibhéil plasma VEID-1 RNA ag seachtain 24. Mar sin féin, táthar ag súil le sochar don daonra ógánach bunaithe ar eachtarshuíomh sonraí aosach agus sonraí cógaschinéiteacha comparáideacha (féach cuid 5.2).

In othair a fuair chóireáil le tenofovir disoproxil nó phlaicéabó, ba é -1.004 agus -0.809 an meánscore don dromlach lumbach BMD Z-, agus ba é an meánscore BMD -corp – -0.866 agus -0.584, faoi seach, ag an mbunlíne. Ba iad na meánathruithe ag seachtain 48 (deireadh na céime dall-dúbailte) ná -0.215 agus -0.165 i score BMD Z an dromlach lumbach, agus -0.254 agus -0.179 i score iomlán coirp BMD Z-do na grúpaí tenofovir disoproxil agus phlaicéabó, faoi seach. Bhí an meánráta gnóthachain BMD níos lú sa ghrúpa tenofovir disoproxil i gcomparáid leis an ngrúpa phlaicéabó. Ag seachtain 48, bhí caillteanas suntasach BMD spine lumbar ag seisear ógánach sa ghrúpa tenofovir disoproxil agus ógánach amháin sa ghrúpa phlaicéabó (arna shainmhíniú mar chaillteanas > 4%). I measc 28 othar a fuair 96 seachtaine de chóireáil le tenofovir disoproxil, tháinig laghdú ar scóir BMD Z--0.341 don dromlach lumbach agus -0.458 don chorp iomlán.

I staidéar GS-US-104-0352, rinneadh randamacht ar 97 othar a raibh taithí-acu ar chóireáil 2 go < 12 bliana d'aois le cosc cobhsaí, víreolaíoch ar réimeanna ina bhfuil stavudine nó zidovudine chun an réimeas tenofovir disoproxil (n = 48) a chur in ionad stavudine nó zidovudine nó leanúint ar aghaidh (n = 49) ar feadh 48 seachtaine. Ag seachtain 48, bhí tiúchan VEID-1 RNA < 400 cóip/ml ag 83% d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 92% d'othair sa ghrúpa cóireála stavudine nó zidovudine. Bhí tionchar go príomha ar an difríocht i líon na n-othar a choinnigh < 400 cóip/ml ag seachtain 48 ag an líon níos airde scortha sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil. Nuair a fágadh sonraí a bhí in easnamh as an áireamh, bhí tiúchan VEID-1 RNA < 400 cóip/ml ag 91% d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 94% d'othair sa ghrúpa cóireála stavudine nó zidovudine < 400 cóip/ml sa tseachtain 48.

Tuairiscíodh lagduithe ar BMD in othair pédiatraiceacha. In othair a fuair chóireáil le tenofovir disoproxil, nó stavudine nó zidovudine, ba é an meánscore BMD Z- an dromlach lumbach ná -1.034 agus -0.498, agus ba é an meánscore BMD Z-corp – -0.471 agus -0.386, faoi seach, ag an mbunlíne. Ba iad na meánathruithe ag seachtain 48 (deireadh na céime randamaithe) ná 0.032 agus 0.087 sa spine lumbar BMD Z-score, agus -0.184 agus -0.027 i gcorp iomlán BMD Z-score do na grúpaí tenofovir disoproxil agus stavudine nó zidovudine, faoi seach. Bhí meánráta gnóthachain chnámh droma lumbar ag seachtaine 48 cosúil leis idir an grúpa cóireála tenofovir disoproxil agus an grúpa cóireála stavudine nó zidovudine. Bhí gnóthachan cnámh comhlacht iomlán níos lú sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil i gcomparáid leis an ngrúpa cóireála stavudine nó zidovudine. Níor bhain caillteanas suntasach (> 4%) BMD spine lumbar le haon ábhar cóireáilte tenofovir disoproxil agus aon ábhar cóireáilte stavudine nó zidovudine le seachtain 48. Tháinig laghdú -0.012 ar scóir BMD Z-don dromlach lumbach agus faoi -0.338 don chorp iomlán sna 64 ábhar ar cuireadh cóireáil orthu le tenofovir disoproxil ar feadh 96 seachtaine. Níor coigeartaíodh scóir BMD Z-score i gcomhair airde agus meáchain.

I staidéar GS-US-104-0352, 8 as 89 othar pédiatraiceach (9.0%) faoi lé tenofovir disoproxil druga staidéir scortha de bharr teagmhais dhíobhálacha duánach. Bhí torthaí saotharlainne ag cúig ábhar (5.6%) a bhí comhsheasmhach go clínicíúil le feadánpaite duánach proximal, ar scoir 4 díobh teiripe tenofovir disoproxil (nochtadh airmheánach tenofovir disoproxil 331 seachtaine).

Heipitíteas ainsealach B: I staidéar GS-US-174-0115 106 othar HBeAg diúltach agus HBeAg dearfach d'aois 12 go < 18 mbliana le hionfhabhtú ainsealach HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ cóip/ml, séiream ardaithe ALT ($\geq 2 \times$ ULN) nó stair leibhéil ardaithe séiream ALT le 24 mí anuas] déileáladh le tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) nó phlaicéabó (n = 54) ar feadh 72 seachtaine. Caithfidh go raibh na hábhair naíve i leith tenofovir disoproxil, ach d'fhéadfadh réimis bunaithe ar interferon a bheith faighte acu (> 6 mhí roimh an scagadh) nó aon disoproxil neamh-tenofovir eile ina raibh teiripe núcléisíd/núcléitíde frith-HBV ó bhéal (> 16 seachtaine roimh an scagadh). Ag seachtain 72, bhí HBV DNA < 400 cóipeanna/ml ag 88% (46/52) d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 0% (0/54) d'othair sa ghrúpa phlaicéabó. Bhí ALT normalaithe ag seachtó ceathair faoin gcéad (26/35) d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil ag seachtain 72 i gcomparáid le 31% (13/42) sa ghrúpa phlaicéabó. Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil inchomparáide in othair núcléisíd/núcléitíd-saonta (n = 20) agus le taithí núcléisíd/núcléitíd (n = 32), lena n-áirítear othair atá frithsheasmhach in aghaidh lamivudine (n = 6). Bhain nócha a cúig faoin gcéad de na hothair núcléisíd/núcléitíd-saonta, 84% de na hothair a raibh taithí núcléisíd/núcléitíd, agus 83% d'othair atá frithsheasmhach in aghaidh lamivudine amach HBV DNA < 400 cóipeanna/ml sa tseachtain 72. Bhí taithí lamivudine roimhe seo ag 31 de na 32 othar le taithí núcléisíd/núcléitíd. Ag seachtain 72, bhí 96% (27/28) d'othair imdhíon-ghníomhacha (HBV DNA $\geq 10^5$ cóip/ml, séiream ALT > 1.5 x ULN) sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 0% (0/32) d'othair sa bhí cóipeanna HBV DNA < 400 /ml ag an ngrúpa phlaicéabó. Bhí gnáth-ALT ag seachtó cúig faoin gcéad (21/28) de na hothair imdhíonachta-ghníomhacha sa ghrúpa tenofovir disoproxil ag seachtaine 72 i gcomparáid le 34% (11/32) sa ghrúpa phlaicéabó.

Tar éis 72 seachtaine de chóireáil randamach dalláilte, d'fhéadfadh gach duine is ábhar do chóireáil tenofovir disoproxil lipéad oscailte suas go seachtain 192. Tar éis seachtaine 72, coinníodh faoi chois víreolaíoch dóibh siúd a fhaigheann tenofovir disoproxil dé-dall agus tenofovir disoproxil lipéad oscailte (grúpa TDF-TDF): bhí HBV DNA < 400 ag 86.5% (45/52) de na hábhair sa ghrúpa TDF-TDF cóipeanna/ml ag seachtain 192. I measc na n-ábhar a fuair phlaicéabó le linn na tréimhse dall dúbailte, d'ardaigh céatadán na n-ábhar le HBV DNA < 400 cóip/mL go mór tar éis dóibh tosú ar chóireáil le lipéad oscailte TDF (grúpa PLB-TDF): 74.1% (40/54) de na hábhair sa ghrúpa PLB-TDF bhí HBV DNA < 400 cóip/ml ag seachtain 192. Bhí comhréir na n-ábhar le normalú ALT ag seachtain 192 sa ghrúpa TDF-TDF 75.8% (25/33) ina measc siúd a bhí HBeAg dearfach ag an mbunlíne agus 100.0% (2 ábhar as 2 ábhar) ina measc siúd a bhí HBeAg diúltach ag an mbunlíne. D'fhulaing céatadán chosúla na n-ábhar sna grúpaí TDF-TDF agus PLB-TDF (37.5% agus 41.7%, faoi seach) séiream-thiontú go frith-HBe i rith na seachtaine 192.

Tá achoimre i dTábla 8 ar shonraí Dhlúis Mhianraí Chnámh (BMD) ó Staidéar GS-US-174-0115:

Tábla 8: Meastóireacht ar Dhlúis Mhianraí Cnámh ag an mBunlíne, Seachtain 72 agus 192

	Bunlíne		Seachtain 72		Seachtain 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Meán Z-scór ^a BMD an dromlach lumbach (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)
Meánathrú an dromlach lumbach ó scór bunlíne Z-scór ^a BMD	NA	NA	-0.06. (0.320)	0.10. (0.378)	0.02. (0.548)	-0.10. (0.543)
Meán coirp iomlán Z-scór ^a BMD	-0.19. (1.110)	-0.23 (0.859)	-0.36. (1.077)	-0.12 (0.916)	-0.38 (0.934)	-0.42. (0.942)

	Bunlíne		Seachtain 72		Seachtain 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Meánathrú an coirp iomlán ó scór bunlíne Z-scóir ^a BMD	NA	NA	-0.16 (0.355)	0.09. (0.349)	-0.16. (0.521)	-0.19. (0.504)
BMD dromlach lumbach le laghdú 6% ar a laghad ^b	NA	NA	1.9% (1 suibiacht)	0%	3.8% (2 suibiacht)	3.7% (2 suibiacht)
BMD coirp iomlán le laghdú 6% ar a laghad ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1.9% (1 suibiacht)
Méan BMD an dromlach lumbach le méadú %	NA	NA	5.14%	8.08%	10.05%	11.21%
Méan BMD coirp iomlán le méadú %	NA	NA	3.07%	5.39%	6.09%	7.22%

NA = Ní bhaineann le hábhar

^a BMD Z-scóir nach bhfuil coigeartaithe le haghaidh airde agus meáchain

^b críochphointe sábháilteachta príomhúil i rith na seachtaine 72

I staidéar GS-US-174-0144, rinneadh cóireáil ar 89 othar HBeAg-diúltacha agus -dearfach idir 2 go < 12 bliana d'aois le heipitíteas B ainsealach le tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg suas go dtí dáileog uasta 245 mg (n = 60) nó phlaiceábó (n = 29) uair amháin sa lá ar feadh 48 seachtain. Caithfidh na hábhair a bheith naíve i tenofovir disoproxil, le HBV DNA > 10⁵ cóip/mL (~ 4.2 log₁₀ IU/mL) agus ALT > 1.5 × uasteorainn na gnáth (ULN) ag an scagadh. Ag seachtain 48, bhí HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/mL) ag 77% (46 de 60) d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 7% (2 as 29) d'othair sa ghrúpa phlaiceábó. Bhí normalú ALT ag seasca sé faoin gcéad (38 as 58) d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil ag seachtain 48 i gcomparáid le 15% (4 as 27) sa ghrúpa phlaiceábó. Bhain fiche cúig faoin gcéad (14 as 56) d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil agus 24% (7 de 29) d'othair sa ghrúpa phlaiceábó séirea-thiontú HBeAg amach ag Seachtain 48. Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil inchomparáide in ábhair cóireála-naíve agus a raibh taithí acu ar chóireáil le 76% (38/50) de chóireáil-saonta agus 80% (8/10) de na hábhair a raibh taithí acu ar chóireáil ag baint amach HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/ml) ag Seachtain 48.

Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil cosúil freisin in ábhair a bhí HBeAg-diúltach i gcomparáid leo siúd a bhí HBeAg-dearfach ag an mbunlíne le 77% (43/56) HBeAg-dearfach agus 75.0% (3/4) HBeAg-diúltach ábhair a bhaint amach HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/mL) ag Seachtain 48. Bhí dáileadh na géinitíopaí HBV ag an mbunlíne comhchosúil idir na grúpaí TDF agus Placebo. Géinitíopaí C (43.8%) nó D (41.6%) a bhí i bhformhór na n-ábhar le minicíocht níos ísle agus comhchosúil de ghéinitíopaí A agus B (6.7% an ceann). Ní raibh ach ábhar amháin randamach chuig an ngrúpa TDF ná géinitíopa E ag bunlíne. Go ginearálta, bhí freagraí cóireála ar tenofovir disoproxil cosúil le géinitíopaí A, B, C agus E [75-100% de na hábhair a baineadh amach HBV DNA < 400 cóip / mL (69 IU / mL) ag Seachtain 48] le ráta freagartha níos ísle i ábhair a bhfuil ionfhabhtú géinitíopa D orthu (55%).

Tar éis 48 seachtaine ar a laghad de chóireáil randamach dallta, d'fhéadfadh gach duine is ábhar do chóireáil tenofovir disoproxil lipéad oscailte suas go seachtain 192. Tar éis seachtaine 48, coinníodh faoi chois víreolaíoch dóibh siúd a fhaigheann tenofovir disoproxil dé-dall agus tenofovir disoproxil lipéad oscailte (grúpa TDF-TDF): bhí HBV DNA < 400 ag 83.3% (50/60) de na hábhair sa ghrúpa TDF-TDF cóipeanna/mL (69 IU/ml) ag seachtain 192. I measc na n-ábhar a fuair phlaiceábó le linn na tréimhse dall dúbailte, d'ardaigh céatadán na n-ábhar le HBV DNA < 400 cóip/mL go mór tar éis cóireáil a fháil le lipéad oscailte TDF (grúpa PLB-TDF): 62.1% (18/29) de bhí HBV DNA < 400 cóip/mL ag na hábhair sa ghrúpa PLB-TDF ag seachtain 192. Ba é 79.3% agus 59.3%, faoi seach, (bunaithe ar chritéir lárnacha saotharlainne) comhréir na n-ábhar a raibh normalú ALT orthu ag seachtain 192 sna grúpaí TDF-TDF agus PLB-TDF. Bhí taithí ag céatadán chosúla na n-ábhar sna grúpaí TDF-TDF agus PLB-TDF (33.9% agus 34.5%, faoi seach) ar sheir-chomhshó HBeAg i rith na seachtaine 192. Ní raibh taithí ag aon ábhar i gceachtar den dá ghrúpa cóireála ar sheirthiontú HBsAg i rith na seachtaine 192. Coinníodh rátaí freagartha cóireála ar tenofovir disoproxil ag seachtaine 192 do

gach géinitíopa A, B agus C (80-100%) sa ghrúpa TDF-TDF. Ag seachtain 192 tá ráta freagartha níos ísle fós le sonrú in ábhair a bhfuil ionfhabhtú géinitíopa D orthu (77%) ach le feabhas i gcomparáid le torthaí 48 seachtaine (55%).

Tá achoimre i dTábla 9 ar shonraí Dhlúis Mhianraí Chnámh (BMD) ó Staidéar GS-US-174-0144:

Tábla 9: Meastóireacht ar Dhlúis Mhianraí Cnámh ag Bunlíne, Seachtain 48 agus Seachtain 192

	Bunlíne		Seachtain 48		Seachtain 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Méan Z-scór BMD an dromlach lumbach	-0.08. (1.044)	-0.31. (1.200)	-0.09. (1.056)	-0.16. (1.213)	-0.20. (1.032)	-0.38. (1.344)
Athrú an dromlach lumbach (SD) ón Z-scór BMD bunlíne	NA	NA	-0.03. (0.464)	0.23. (0.409)	-0.15. (0.661)	0.21. (0.812)
Méan Z-scór BMD an coirp iomlán	-0.46. (1.113)	-0.34. (1.468)	-0.57. (0.978)	-0.05. (1.360)	-0.56. (1.082)	-0.31. (1.418)
Athrú an coirp iomlán (SD) ón Z-scór BMD bunlíne	NA	NA	-0.18. (0.514)	0.26. (0.516)	-0.18. (1.020)	0.38. (0.934)
Teagmhas carnach $\geq 4\%$ laghdú ón mbunlíne i BMD ^a an dromlach lumbach	NA	NA	18.3%	6.9%	18.3%	6.9%
Teagmhas carnach $\geq 4\%$ laghdú ón mbunlíne i BMD ^a an coirp iomlán	NA	NA	6.7%	0%	6.7%	0%
Méan BMD an dromlach lumbach le méadú %	NA	NA	3.9%	7.6%	19.2%	26.1%
Méan BMD coirp iomlán le méadú %	NA	NA	4.6%	8.7%	23.7%	27.7%

NA = Ní bhaineann le hábhar

^a Ní raibh laghduithe $\geq 4\%$ BMD ag aon ábhar breise tar éis seachtaine 48

Tá an oibleagáid curtha siar ag an nGníomhaireacht Leigheasra Eorpach chun torthaí staidéar le Viread a chur isteach i bhfothacar amháin nó níos mó den daonra péidiatraiceach i VEID agus i heipitíteas B ainsealach (féach cuid 4.2 le laghaidh faisnéise ar úsáid phéidiatraiceach).

5.2 Airionna cógaschinéiteacha

Is táirge eistir intuaslachta in uisce é tenofovir disoproxil a thiontaítear go tapa in vivo go tenofovir agus formaildéad.

Déantar tenofovir a thiontú go hioncheallach go tenofovir monafosfáit agus chuig an gcomhpháirt gníomhach, tenofovir défosfáit.

Ionsú

Tar éis tenofovir disoproxil a thabhairt ó bhéal d'othair atá ionfhabhtaithe le VEID, déantar tenofovir disoproxil a ionsú go tapa agus a thiontú go tenofovir. Mar thoradh ar dáileoga iolracha de tenofovir disoproxil a riaradh le béile d'othair a raibh ionfhabhtú VEID orthu bhí meánluachanna (%CV) tenofovir C_{uas} , AUC, agus C_{ios} de 326 (36.6%) ng/ml, 3,324 (41.2%) ng·h/ml agus 64.4 (39.4%) ng/ml,

faoi seach. Breathnaítear uastiúchan tenofovir i séiream laistigh d'uair an chloig tar éis an dáileog a dhéanamh sa stát troscadh agus laistigh de dhá uair an chloig nuair a thógtar iad le bia. Bhí bith-infhaighteacht béil tenofovir ó tenofovir disoproxil in othair troscadh thart ar 25%. Chuir riarachán tenofovir disoproxil le béile ard-saill leis an mbith-infhaighteacht ó bhéal, le méadú thart ar 40% ar tenofovir AUC agus C_{uas} thart ar 14%. Tar éis an chéad dáileog de tenofovir disoproxil in othair chothaithe, bhí an C_{uas} airmheánach i séiream sa raon ó 213 go 375 ng/ml. Mar sin féin, ní raibh tionchar suntasach ag riarachán tenofovir disoproxil le béile éadrom ar chógaschinéitic tenofovir.

Dáileachán

Tar éis riarachán infhéitheach, measadh go raibh méid seasta dáileadh tenofovir thart ar 800 ml/kg. Tar éis tenofovir disoproxil a riaradh ó bhéal, déantar tenofovir a dháileadh ar an chuid is mó de na fíocháin leis na tiúchain is airde a tharlaíonn sna duáin, san ae agus san ábhar intestinal (staidéir réamhchliniciúla). Bhí an ceangal próitéine *in vitro* de tenofovir le próitéin plasma nó séiream níos lú ná 0.7 agus 7.2%, faoi seach, thar raon tiúchana tenofovir 0.01 go 25 µg/ml.

Bithchlaochlú

Chinn staidéir *in vitro* nach foshraitheanna do na heinsímí CYP450 iad tenofovir disoproxil ná tenofovir. Ina theannta sin, ag tiúchan i bhfad níos airde (thart ar 300-huaire) ná iad siúd a breathnaíodh *in vivo*, níor chuir tenofovir bac ar mheitibileacht *in vitro* drugaí arna idirghabháil ag aon cheann de na mór-isfhoirmeacha CYP450 daonna a bhfuil baint acu le bith-athrú ar dhruaí (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, nó CYP1A1/2). Ní raibh aon éifeacht ag tenofovir disoproxil ag tiúchan de 100 µmol/l ar aon cheann de na isoforms CYP450, ach amháin CYP1A1/2, áit ar breathnaíodh laghdú beag (6%) ach suntasach go staitistiúil i meitibileacht foshraith CYP1A1/2. Bunaithe ar na sonraí seo, ní dócha go dtarlódh idirghníomhaíochtaí suntasacha cliniúla a bhaineann le tenofovir disoproxil agus táirgí míochaine arna meitibiliú ag CYP450.

Díbirt

Déantar Tenofovir a eisfhearadh go príomha ag an duán trí scagachán agus trí chóras gníomhach iompair feadánacha agus eisfhearadh thart ar 70-80% den dáileog gan athrú i bhfual tar éis riarachán infhéitheach. Meastar gur thart ar 230 ml/h/kg an imréiteach iomlán (thart ar 300 ml/nóim). Meastar go bhfuil imréiteach duánach thart ar 160 ml/h/kg (thart ar 210 ml/nóim), atá os cionn an ráta scagacháin glomarúlach. Léiríonn sé seo go bhfuil an tál feadánacha gníomhach mar chuid thábhachtach de dhíchur tenofovir. Tar éis riarachán béil is é leathré teirminéil tenofovir ná 12 go 18 uair an chloig.

Tá sé bunaithe ag staidéir an conair maidir le secretion feadánach gníomhach tenofovir le bheith sní isteach isteach sa chill tubule cóngarach ag iompróirí anian daonna orgánach (hoAT) 1 agus 3 agus eilsilteach isteach sa fual ag an próitéin ildruaí frithseasamhach 4 (MRP 4).

Líneacht/neamhlíneacht

Bhí cógas-chinéitici tenofovir neamhspleách ar dháileog tenofovir disoproxil thar an raon dáileoige 75 go 600 mg agus ní raibh tionchar ag dáileogacht arís agus arís eile ar aon leibhéal dáileoige orthu.

Inscne

Ní léiríonn sonraí teoranta ar chógaschinéitic tenofovir i measc na mban aon éifeacht mhór inscne.

Eitneachas

Ní dhearnadh staidéar sonrach ar chógaschinéitic i ngrúpaí eitneacha éagsúla.

Daonra péidiatrach

Rinneadh measúnú ar chógaschinéitic stát-seasta de tenofovir in othair ionfhabhtaithe 8 VEID-1 déagóirí (idir 12 go < 18 bliain d'aois) le meáchan coirp ≥ 35 kg agus i 23 VEID-1 leanaí ionfhabhtaithe idir 2 go < 12 bliain d'aois (féach Tábla 1 thíos). Bhí an nochtadh tenofovir a baineadh amach sna hothair phéidiatraiceacha seo a fhaigheann dáileoga laethúla béil de tenofovir disoproxil 245 mg nó 6.5 mg/kg meáchan coirp tenofovir disoproxil suas go huas-dáileog 245 mg cosúil le risíochtaí a baineadh amach i ndaoine fásta a fhaigheann dáileoga-laethúla de tenofovir disoproxil 245 mg.

Tábla 10: Meánpharaiméadair chógaschinéiteach tenofovir ($\pm$ SD) de réir aoisghrúpaí d'othair péidiatraiceacha

Dáileog agus foirmiú	245 mg taibléad scannán-braite 12 go < 18 bliain (n = 8)	6.5 mg/kg gráinníní 2 go < 12 bliain (n = 23)
C_{uas} (μ g/ml)	0.38 $\pm$ 0.13	0.24 $\pm$ 0.13
AUC_{tau} (μ g·h/ml)	3.39 $\pm$ 1.22	2.59 $\pm$ 1.06

Heipitéas ainsealach B: Bhí nochtadh tenofovir ar staid-sheasta seasta in othair ógánaigh ionfhabhtaithe HBV (12 go < 18 bliain d'aois) a fuair dáileog laethúil béil de tenofovir disoproxil 245 mg cosúil leis na risíochtaí a baineadh amach i ndaoine fásta a fuair dáileoga-laethúla de tenofovir disoproxil 245 mg.

Bhí nochtadh tenofovir in othair péidiatraiceacha ionfhabhtaithe HBV idir 2 agus < 12 bhliain d'aois a fuair dáileog laethúil béil de tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg de mheáchan coirp (taibléad nó gráinníní) suas go huas-dáileog 245 mg cosúil leis na risíochtaí a baineadh amach i VEID- 1 othar péidiatraiceach ionfhabhtaithe 2 go < 12 bhliain d'aois a fhaigheann dáileog uair amháin sa lá de tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg suas go dtí uas-dáileog tenofovir disoproxil 245 mg.

Ní dhearnadh staidéir chógaschinéiteach ar leanaí faoi 2 bliana.

Lagú duánach

Socraíodh paraiméadair chógaschinéiteach tenofovir tar éis dáileog amháin de tenofovir disoproxil 245 mg go 40 othair aosáigh ionfhabhtaithe neamh-VEID, neamh-HBV a bhfuil céimeanna éagsúla lagú duánach acu arna sainiú de réir imréiteach creatinine bunlíne (CrCl) (gnáthfheidhm duánach nuair a bhíonn CrCl á riaradh > 80 ml/nóim; éadrom le CrCl = 50-79 ml/nóim; measartha le CrCl = 30-49 ml/nóim agus dian le CrCl = 10-29 ml/nóim). I gcomparáid le hothair a bhfuil gnáthfheidhm duánach acu, mhéadaigh meánnochtadh tenofovir (% CV) ó 2,185 (12%) ng·h/ml in ábhair le CrCl > 80 ml/nóim go 3,064 (30%) ng·h/ml faoi seach, 6,009 (42%) ng·h/ml agus 15,985 (45%) ng·h/ml in othair a bhfuil lagú duánach éadrom, measartha agus trom orthu.

Ní dhearnadh staidéar ar chógaschinéitic tenofovir in othair aosacha neamh-haemod-scagdhealaithe a bhfuil imréiteach creatinine < 10 ml/nóim acu agus in othair a bhfuil ESRD á mbainistiú ag peritoneal nó cineálacha eile scagdhealaithe.

Níl staidéar déanta ar chógaschinéitic tenofovir in othair péidiatraiceacha le lagú duánach. Níl aon sonraí ar fáil chun moltaí dáileoige a dhéanamh (féach cuid 4.2 agus 4.4).

Lagú heptach

Tugadh dáileog amháin 245 mg de tenofovir disoproxil d'othair aosáigh neamh-VEID, neamh-HBV le leibhéil éagsúla lagaithe hepatic arna sainiú de réir aicmiú Child-Pugh-Turcotte (CPT). Níor athraíodh cógas-chinéitic Tenofovir go mór in ábhair le lagú hepatic, rud a thugann le tuiscint nach bhfuil gá le haon choigeartú dáileog sna hábhair seo. Ba iad na meánluachanna (% CV) tenofovir C_{uas} agus $AUC_{0-\infty}$ ná 223 (34.8%) ng/ml agus 2,050 (50.8%) ng·h/ml, faoi seach, i ngnáthábhair i gcomparáid le 289 (46.0%) ng/ml agus 2,310 (43.5%) ng·h/ml in ábhair le lagú heptach measartha, agus 305 (24.8%) ng/ml agus 2,740 (44.0%) ng·h/ml in ábhair le lagú heptach trom.

Cógaschinéitic ioncheallach

I gcealla mona-núicléacha fola forimeallacha daonna neamh-iomadúla (PBMCanna) fuarthas go raibh leathré na défhosfáit tenofovir thart ar 50 uair an chloig, ach fuarthas go raibh leathré na PBMCanna spreagtha fiteamagglutinin thart ar 10 uair an chloig.

5.3 Sonraí sábháilteachta réamhchliniciúla

Ní léiríonn staidéir chógaseolaíochta sábháilteachta réamhchliniciúla aon ghuais speisialta do dhaoine. I measc na dtorthaí i staidéir ar thocsaineacht ildháileog i bhfrancaigh, madraí agus mhoncaí ag

leibhéil nochta atá níos mó ná nó cothrom le leibhéil nochta cliniciúla agus a d'fhéadfadh a bheith ábhartha d'úsáid chliniciúil tá tocsaineacht duánach agus cnámh agus laghdú ar thiúchan fosfaite séiream. Rinneadh diagnóis ar thocsaineacht chnámh mar osteomalacia (moncaí) agus dlús mianraí cnámh laghdaithe (BMD) (francaigh agus madraí). Tharla an tocsaineacht chnámh i bhfrancaigh agus i madraí fásta óga ag nochtadh ≥ 5 -oiread an nochta in othair phéidiatraiceacha nó aosacha; tharla tocsaineacht chnámh i mhoncaí ionfhabhtaithe óga ag neamhchosaintí an-ard tar éis dosing subcutaneous (≥ 40 -huairé-an nochta in othair). Léirigh torthaí sna staidéir ar francach agus moncaí go raibh laghdú a bhaineann le substaintí ar ionsú intestinal fosfaite agus laghdú tánaisteach féideartha ar BMD.

Léirigh staidéir ghéineatocsaineachta torthaí dearfacha sa mheasúnacht linfóma *in vitro* luiche, torthaí comhchiallacha i gceann de na tréithchineálacha a úsáideadh i dtástáil Ames, agus torthaí laga dearfacha i dtástáil UDS i heipitocítí francach príomhúil. Mar sin féin, bhí sé diúltach i measúnú *in vivo* micreanúicléas smeara luiche.

Níor léirigh staidéir charcanaigineachta béil i bhfrancaigh agus luchacha ach minicíocht íseal siadaí duodenal ag dáileog an-ard i luchacha. Ní dócha go mbeidh na tumáil seo ábhartha do dhaoine.

Níor léirigh staidéir atáirgthe i bhfrancaigh agus coiníní aon tionchar ar pharaiméadair cúplála, torthúlachta, toirchis nó féatais. Mar sin féin, laghdaigh tenofovir disoproxil an t-innéacs inmharthanachta agus meáchan na laonna i staidéir ar thocsaineacht peri-iarbhairthe ag dáileoga tocsaineacha máthar.

Measúnú riosca don chomhshaoil (MRC)

Tá an tsustaint ghníomhach tenofovir disoproxil agus a phríomhtháirgí claochlaithe marthanacha sa chomhshaoil.

6. SONRAÍ CÓGAIŚÍOCHTA

6.1 Liosta de na támháin

Croí táibléad

Sóidiam Croscarmellose

Monaihiodráit lachtós

Stéarait maignéisiam (E572)

Ceallalós micreacriostalach (E460)

Stáirse réamh-ghéillínithe

Scannán braite

Tri-aicéatáit ghliocról (E1518)

Hipromelós (E464)

Monaihiodráit lachtós

Dé-ocsaíd tíotáiniam (E171)

6.2 Neamh-chomhoiriúnachtaí

Ní bhaineann le hábhar.

6.3 Seilfré

3 bliain.

6.4 Réamhchúraimí stórála ar leith

Ní éilíonn an táirge íocshláinte seo aon choinníollacha stórála speisialta.

6.5 Nádúr agus ábhar an choimeádáin

Buidéal poileitiléin ard-dlúis (HDPE) le dúnadh polapróipiléine leanbh-dhíonach ina bhfuil 30 táibléad scannán-bhrataithe agus trísiccant glóthach shilice.

Tá na méideanna pacáiste seo a leanas ar fáil: cartáin sheachtracha ina bhfuil 1 bhuidéal de 30 táibléad scannán-bhrataithe agus cartáin sheachtracha ina bhfuil 90 (3 buidéal as 30) táibléad scannán-bhrataithe. Ní féidir gach méid paicéid a chur ar an margadh.

6.6 Réamhchúraimí stórála ar leith

Ba chóir aon táirge íocshláinte nó ábhar dramhaíola nár úsáideadh a dhiúscairt de réir na riachtanas áitiúil.

7. SEALBHÓIR AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
Contae Corcaí, T45 DP77
Éire

8. UIMHIR/UIMHREACHA AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

AE/1/01/200/004
AE/1/01/200/005

9. DÁTA AN CHÉAD ÚDARAITHE/ATHNUACHAN AN ÚDARAITHE

Dáta an chéad údaraithe: 5 Feabhra 2002
Dáta an athnuachana is déanaí: 14 Nollaig 2011

10. DÁTA ATHBHREITHNITHE AN TÉACS

Tá faisnéis mhionsonraithe ar fáil ar shuíomh gréasáin na Gníomhaireachta Leigheasra Eorpaí
<http://www.ema.europa.eu>

1. AINM AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE

Viread 163 mg táibléad-scannán-brataithe

2. COMHDHÉANAMH CÁILÍOCHTÚIL AGUS CAINNÍOCHTÚIL

Tá 163 mg de tenofovir disoproxil ag gach táibléad scannán-brataithe (mar fumaráit).

Támhán a bhfuil éifeacht aitheanta aige nó acu

Tá 104 mg lachtós (mar monaihiodráit) i ngach táibléad.

Faoi choinne liosta iomlán de na támháin, féach roinn 6.1.

3. FOIRM CHÓGAISIÓCHTA

Táibléad scannán-braite (táibléad).

Táibléad bán, cruth-cruinn, scannán-braite, 10.7 mm ar thrastomhas, díbhogtha ar thaobh amháin le “GSI” agus “200” ar an taobh eile.

4. SONRAÍ CLINICIÚLA

4.1 Tásca teiripeacha

Ionfabhtú HIV-1

Léirítear táibléid Viread 163 mg scannán-braite i gcomhar le táirgí íocshláinte frith-aisvíreasach eile chun cóireáil a dhéanamh ar othair péidiatraiceacha ionfhabhtaithe VEID-1, le friotaíocht NRTI nó tocsaineachtaí a chuireann bac ar ghníomhairí chéad líne a úsáid, idir 6 go 12 bhliain d'aois a mheá ó 22 kg go níos lú ná 28 kg.

Ba cheart go mbeadh rogha Viread chun cóireáil a dhéanamh ar othair a bhfuil taithí frith-aisvíreasacha acu le hionfhabhtú VEID-1 bunaithe ar thástáil friotaíochta víreasach aonair agus/nó ar stair chóireála othar.

Ionfabhtú Heipitíteas B

Léirítear táibléid Viread 163 mg scannán-braite chun cóireáil a dhéanamh ar heipitíteas B ainsealach in othair péidiatraiceacha idir 6 < 12 bhliain d'aois a mheá ó 22 kg go níos lú ná 28 kg, le:

- galar ae cúitithe agus fianaise ar ghalar gníomhach imdhíonachta, i.e. macasamhlú víreasach gníomhach agus leibhéil ALT séiream ardaithe go leanúnach, nó fianaise histeolaíoch ar athlasadh measartha go dian agus / nó fiobróis. Maidir leis an gcinneadh cóireáil a thionscnamh in othair péidiatraiceacha, féach ailt 4.2, 4.4, 4.8 agus 5.1.

4.2 Poseolaíocht agus modh tabhartha

Ba chóir go gcuirfeadh dochtúir a bhfuil taithí aige ar bhainistiú ionfhabhtú VEID agus/nó cóireáil heipitíteas B ainsealach tús le teiripe.

Poseolaíocht

HIV-1 agus Heipitíteas Ainsealach B

Is é an dáileog a mholtar chun cóireáil a dhéanamh ar ionfhabhtú VEID-1 agus heipitíteas B ainsealach in othair péidiatraiceacha idir 6 go < 12 bhliain d'aois a bhfuil meáchan 22 kg go < 28 kg acu atá in

ann táibléid scannán-briate a shlogadh ná táibléad 163 mg amháin nuair a thógtar ó bhéal é ó bhéal le bia.

Déan tagairt le do thoil do na hAchoimrí ar Thréithe Táirge le haghaidh táibléad Viread 123 mg agus 204 mg atá scannán-brataithe chun cóireáil a dhéanamh ar iain ionfhabhtaithe VEID-1 agus heipitíteas B ainsealach in othair péidiatraiceacha idir 6 go < 12 bliain d'aois agus meáchan 17 kg go < 22 kg agus 28 kg go < 35 kg, faoi seach.

Tá Viread ar fáil freisin mar ghráinníní 33 mg/g chun cóireáil a dhéanamh ar ionfhabhtú VEID1 agus heipitíteas B ainsealach in othair péidiatraiceacha idir 2 agus 12 bhliain d'aois a mheá < 17 kg nó nach bhfuil in ann táibléid scannánbraite a shlogadh. Féach an Achoimre ar Shaintréithe Táirge le haghaidh gráinníní Viread 33 mg/g.

Ba cheart an cinneadh cóireáil a dhéanamh ar othair péidiatraiceacha a bheith bunaithe ar bhreithniú cúramach a dhéanamh ar riachtanais othar aonair agus ag tagairt do threoirilínte cóireála péidiatraiceacha reatha lena n-áirítear luach na faisnéise histeolaíochta bonnlíne. Ní mór na buntáistí a bhaineann le cosc virologic fadtéarmach le teiripe leanúnach a mheá i gcoinne an riosca cóireála fada, lena n-áirítear teacht chun cinn víreas heipitíteas B frithsheasmhach agus na neamhchinnteachtaí maidir le tionchar fadtéarmach tocsaineacht cnámh agus duánach (féach roinn 4.4).

Ba cheart seiream ALT a ardú go leanúnach ar feadh 6 mhí ar a laghad roimh chóireáil othar péidiatraiceach a bhfuil galar ae cúitithe orthu mar gheall ar heipitíteas ainsealach dearfach HBeAg B; agus ar feadh 12 mhí ar a laghad in othair a bhfuil galar diúltach HBeAg orthu.

Fad na teiripe in othair péidiatraiceacha le heipitíteas B ainsealach

Ní fios fad is fearr na cóireála. Féadfadh scor cóireála a mheas mar seo a leanas:

- In othair dhearfacha HBeAg gan cioróis, ba cheart cóireáil a riaradh ar feadh 12 mhí ar a laghad tar éis seroconversion HBe (cailteanas HBeAg agus cailteanas DNA HBV le brath frith-HBe ar dhá shampla séiream as a chéile ar a laghad 3-6 mhí óna chéile) nó go dtí go bhfuil seireaiomptú HBs nó go gcailltear éifeachtúlacht (féach alt 4.4). Ba chóir leibhéil HBV DNA agus séiream ALT a leanúint go rialta tar éis deireadh a chur le cóireáil chun aon athiompú víreolaíoch déanach a bhrath.
- In othair dhiúltacha HBeAg gan cioróis, ba chóir cóireáil a riaradh ar a laghad go dtí go seroconversion HBs nó go bhfuil fianaise ann go gcailltear éifeachtúlacht. Is féidir scor cóireála a mheas freisin tar éis cosc víreolaíoch cobhsaí a bhaint amach (i.e. ar feadh 3 bliana ar a laghad) ar choinníoll go leantar leibhéil DNA séiream ALT agus HBV go rialta tar éis scor cóireála chun aon athiompú víreolaíoch déanach a bhrath. Le cóireáil fhada ar feadh níos mó ná 2 bhliain, moltar athmheasúnú rialta a dhearbhu go bhfuil an teiripe roghnaithe fós oiriúnach don othar.

Dáileog caillte

Má chailleann othar dáileog de Viread laistigh de 12 uair an chloig ón am a thógtar é de ghnáth, ba chóir don othar Viread a ghlacadh le bia a luaithe is féidir agus a ngnáthsceideal ionsúite a atosú. Má chailleann othar dáileog de Viread níos mó ná 12 uair an chloig agus go bhfuil sé beagnach in am dá gcéad dáileog eile, níor chóir don othar an dáileog chaillte a ghlacadh agus an gnáthsceideal ionsúite a atosú.

Má urlacan an t-othar laistigh de 1 uair an chloig ó Viread a ghlacadh, ba chóir táibléad eile a ghlacadh. Má urlacan an t-othar níos mó ná 1 uair an chloig tar éis Viread a thógáil ní gá dóibh dáileog eile a ghlacadh.

Daonraí speisialta

Lagú duánach

Ní mholtar tenofovir disoproxil a úsáid in othair phéidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu (féach roinn 4.4).

Lagú heptach

Ní theastaíonn aon choigeartú dáileoige in othair a bhfuil lagú hepatic orthu (féach roinn 4.4 agus 5.2).

Má scoirtear de tháibléid scannán-braithe Viread 163 mg in othair atá comh-ionfhabhtaithe le VEID agus víreas heipitíteas B (HBV), ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar na hothair seo le haghaidh fianaise ar heipitíteas a bheith níos measa (féach roinn 4.4).

Daonra péidiatrach

Níor bunaíodh sábháilteacht agus éifeachtúlacht tenofovir disoproxil i leanaí ionfhabhtaithe VEID-1 nó leanaí a bhfuil heipitíteas ainsealach B faoi bhun 2 bhliain d'aois acu. Níl aon sonraí ar fáil.

Modh tabhartha

Ba chóir táibléad scannán-brataithe Viread 163 mg a ghlacadh uair amháin sa lá, ó bhéal le bia.

4.3 Fritásca

Hipiríogaireacht ar an substaint ghníomhach nó ar aon cheann de na támháin atá liostaithe i roinn 6.1.

4.4 Rabhaidh speisialta agus réamhchúraimí úsáide

Ginearálta

Ba chóir tástáil antasubstainte VEID a thairiscint do gach othar ionfhabhtaithe HBV sula dtosaíonn siad teiripe tenofovir disoproxil (féach thíos *comh-ionfabhtú le VEID-1 agus heipitíteas B*).

Heipitíteas B

Ní mór a chur in iúl d'othair nach bhfuil sé cruthaithe go bhfuil tenofovir disoproxil cruthaithe chun cosc a chur ar an mbaol go dtarchuirfear HBV chuig daoine eile trí theagmháil ghnéasach nó éilliú le fuil. Ní mór leanúint de réamhchúraimí cuí a úsáid.

Comh-riarachán de táirgí íocshláinte eile

- Níor chóir Viread a thabhairt go comhchéimneach le táirgí íocshláinte eile ina bhfuil tenofovir disoproxil nó tenofovir alafenamide.
- Níor chóir Viread a riaradh go comhchéimneach le dipivoxil adefovir.
- Ní mholtar comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine (féach Roinn 4.5).

Teiripe triple le núicléisídí / núicléitídí

Tuairiscíodh go raibh ráta ard teipe víreolaíoch ann agus go raibh friotaíocht ag teacht chun cinn go luath in othair VEID nuair a cuireadh tenofovir disoproxil le chéile le lamivudine agus abacavir chomh maith le lamivudine agus didanosine mar réimeas-laethúil.

Éifeachtaí duánacha agus cnámh i ndaonra aosach

Éifeachtaí duánacha

Cuirtear deireadh le Tenofovir go príomha tríd an duán. Tuairiscíodh teip duánach, lagú duánach, creatinín ardaithe, hipeafosfáiteamia agus tubulapaite cóngarach (lena n-áirítear siondróim Fanconi) le húsáid tenofovir disoproxil i gcleachtas cliniciúil (féach roinn 4.8).

Lagú duánach

Ní dhearnadh staidéar ar shábháilteacht duánach le tenofovir ach go pointe an-teoranta in othair fásta a bhfuil feidhm duánach lagaithe acu (imréiteach creatinín < 80 ml/min).

Éifeachtaí cnámh

D'fhéadfadh mínormáltachtaí cnámh cosúil le osteomalacia a léiriú mar phian cnámh leanúnach nó ag dul in olcas agus, ar féidir leo cur go minic le bristeacha a bheith bainteach le tubulopathy duánach gar do tenofovir disoproxil (féach roinn 4.8).

Breathnaíodh laghduithe ar dhlús mianraí cnámh (BMD) le tenofovir disoproxil i dtrialacha cliniciúla randamacha rialaithe a bhaineann suas le 144 seachtaine in othair a bhfuil VEID nó HBV-ionfhabhtaithe (féach rannáin 4.8 agus 5.1). Feabhsaítear na laghduithe BMD seo go ginearálta tar éis scor chóireála.

I staidéir eile (ionchasach agus trasghearrthach), chonacthas na laghduithe is suntasaí i BMD in othair a ndearnadh cóireáil orthu le tenofovir disoproxil mar chuid de regimen ina bhfuil gabhdóir próitéáis treisithe.

Ar an iomlán, i bhfianaise na mínormáltachtaí cnámh a bhaineann le tenofovir disoproxil agus na teorainneacha a bhaineann le sonraí fadtéarmacha ar thionchar tenofovir disoproxil ar shláinte cnámh agus riosca briste, ba cheart córais chóireála malartacha a mheas d'othair a bhfuil oistéapóróis orthu nó le stair briste cnámh.

Má tá amhras faoi mhínormáltachtaí cnámh nó má bhraitear iad, ba cheart comhairliúchán cuí a fháil.

Éifeachtaí duánacha agus cnámh i ndaonra péidiatraiceach

Tá neamhchinnteachtaí ann a bhaineann le héifeachtaí fadtéarmacha tocsaineacht cnámh agus duánach. Thairis sin, ní féidir inchúlaitheacht na tocsaineachta duánach a fhionnadh go hiomlán. Dá bhrí sin, moltar cur chuige ildisciplíneach chun cothromaíocht sochair/riosca na cóireála a mheá go leordhóthanach ar bhonn cáis ar chás, an faireachán cuí a chinneadh le linn cóireála (lena n-áirítear cinneadh maidir le tarraingt siar cóireála) agus an gá atá le forlíonadh a mheas.

Éifeachtaí duánacha

Tuairiscíodh frithghníomhartha díobhálacha duánacha atá comhsheasmhach le tubulopaite duánach cóngarach in othair phéidiatraiceacha ionfhabhtaithe VEID-1 idir 2 agus < 12 bhliain d'aois i GS-US-104-0352 staidéir chliniciúil (féach roinn 4.8 agus 5.1).

Monatóireacht duánach

Moltar go ndéanfaí measúnú ar fheidhm duánach (imréiteach creatinín agus fosfáit séiream) i ngach othar sula gcuirtear tús le teiripe le tenofovir disoproxil agus go ndéantar monatóireacht air freisin tar éis dhá nó ceithre seachtaine cóireála, tar éis trí mhí cóireála agus gach trí nó sé mhí ina dhiaidh sin in othair gan fachtóirí riosca duánacha. In othair atá i mbaol lagú duánach, teastaíonn monatóireacht níos minice ar fheidhm duánach.

Bainistíocht duánach

Má dheimhnítear go bhfuil fosfáit séiream < 3.0 mg/dl (0.96 mmol/l) in aon othar péidiatraiceach a fhaigheann tenofovir disoproxil, ba cheart feidhm duánach a ath-mheasúnú laistigh de sheachtain amháin, lena n-áirítear tomhais glúcóis fola, potaisiam fola agus tiúchan glúcóis fuail (féach roinn 4.8, feadánpaite neasach). Má tá amhras faoi mhínormáltachtaí duánacha nó má bhraitear iad, ba chóir dul i gcomhairle le neifreolaí chun breithniú a dhéanamh ar bhriseadh cóireála tenofovir disoproxil. Ba cheart cóireáil idirbhriste le tenofovir disoproxil a mheas freisin i gcás meath forásach ar fheidhm duánach nuair nach n-aithnítear aon chúis eile.

Comhriarachán agus riosca tocsaineachta duánach

Ba cheart úsáid tenofovir disoproxil a sheachaint le húsáid chomhthráthach nó le déanaí táirge íocshláinte neifreatocsaineach (e.g. aimíniglicóisíd amphotericín B, foscairnéid, ganciclovir, pentamidine, vancaimícín, cidofovir nó idirleocín--2). Má tá úsáid chomhchéimneach gníomhairí tenofovir disoproxil agus neifreatocsaineach dosheachanta, ba chóir monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm duánach gach seachtain.

Má tá úsáid chomh-chéimneach gníomhairí tenofovir disoproxil agus neifreatocsaineach do-sheachanta, ba chóir monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm duánach gach seachtain. Má dhéantar tenofovir disoproxil a chomh-riarachadh le NSAID, ba cheart monatóireacht leordhóthanach a dhéanamh ar fheidhm duánach.

Tuairiscíodh riosca níos airde lagú duánach in othair a fhaigheann tenofovir disoproxil i gcomhar le coscaire prótáis treisithe ritonavir nó cobicianstat. Tá gá le monatóireacht dhlúth ar fheidhm duánach sna hothair seo (féach roinn 4.5). In othair a bhfuil fachtóirí riosca duánacha acu, ba cheart comh-riarachán tenofovir disoproxil le coscaire prótáis treisithe a mheas go cúramach.

Ní dhearnadh meastóireacht chliniciúil ar tenofovir disoproxil in othair a fhaigheann táirgí íocshláinte atá rúnda ag an gconair duánach chéanna, lena n-áirítear na próitéiní iompair iompróir anion orgánach daonna (hOAT) 1 agus 3 nó MRP 4 (e.g. cidofovir, táirge íocshláinte neifreatocsaineach). D'fhéadfadh na próitéiní iompair duánacha seo a bheith freagrach as secretion tubular agus go páirteach, deireadh a chur le duánach tenofovir agus cidofovir. Dá bhrí sin, d'fhéadfaí cógaschinéitic na dtáirgí íocshláinte seo, atá faoi rún ag an gconair duánach chéanna lena n-áirítear próitéiní iompair hOAT 1 agus 3 nó MRP 4, a mhodhnú má dhéantar iad a chomh-riarachadh. Mura bhfuil gá soiléir leis, ní mholtar úsáid chomhchéimneach na dtáirgí íocshláinte sin atá faoi rún ag an gconair duánach chéanna, ach mura féidir an úsáid sin a sheachaint, ba cheart faireachán a dhéanamh ar fheidhm duánach go seachtainiúil (féach roinn 4.5).

Lagú duánach

Ní mholtar tenofovir disoproxil a úsáid in othair phéidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu (féach roinn 4.2). Níor chóir tenofovir disoproxil a thionscnamh in othair phéidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu agus ba cheart deireadh a chur leis in othair phéidiatraiceacha a fhorbraíonn lagú duánach le linn teiripe tenofovir disoproxil.

Éifeachtaí cnámh

D'fhéadfadh Viread a bheith ina chúis le laghdú ar BMD. Níltear cinnte faoi éifeachtaí na n-athruithe tenofovir disoproxil-bainteach in BMD ar shláinte fhad-téarmach na gcnámh agus ar riosca briste amach anseo (féach roinn 5.1).

Má bhraitear mínormáltachtaí cnámh nó má mheastar iad in othair phéidiatraiceacha, ba cheart dul i gcomhairle le inchríneolaí agus/nó neifreolaí a fháil.

Galar ae

Ní mheitibilítear tenofovir agus tenofovir disoproxil ag einsímí ae. Rinneadh staidéar cógaschinéiteach in othair fásta nach bhfuil ionfhabhtaithe le-VEID le céimeanna éagsúla lagaithe heptach. Níor breathnaíodh aon athrú suntasach cógaschinéitice sna hothair seo (féach roinn 5.2).

Géarú heipitíteas

Bladhaire ar chóireáil: Tá breoiteachtaí spontáineacha i heipitíteas ainsealach B réasúnta coitianta agus tá méaduithe neamhbhuan i séiream ALT mar thréith acu. Tar éis teiripe frithviris a thionscnamh, d'fhéadfadh séiream ALT méadú i roinnt othar (féach roinn 4.8). In othair a bhfuil galar ae cúitithe orthu, de ghnáth ní bhíonn méadú ar thiúchan séiream bilirubin nó cúiteamh hepitéach ag gabháil leis na méaduithe seo i séiream ALT. D'fhéadfadh othair a bhfuil cioróis orthu a bheith i mbaol níos airde le haghaidh cúiteamh hepatic tar éis géarú heipitíteas, agus dá bhrí sin ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh orthu le linn teiripe.

Bladhaire tar éis scor cóireála: Tuairiscíodh géarú heipitíteas freisin in othair a bhfuil deireadh curtha acu le teiripe heipitíteas B. Is iondúil go mbíonn baint ag géarú iar-chóireáil le DNA HBV atá ag ardú, agus is cosúil go bhfuil an chuid is mó acu féin-teoranta. Tuairiscítear, áfach, go bhfuil géarú mór tagtha ar líon na mbásanna, básanna san áireamh. Ba cheart monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm hepatic ag eatraimh arís agus arís eile le hobair leantach chliniciúil agus saotharlainne- ar feadh 6 mhí ar a laghad tar éis deireadh a chur le teiripe heipitíteas B. Más cuí, d'fhéadfadh sé go mbeadh gá le teiripe heipitíteas B a atosú. In othair a bhfuil galar ae nó cioróis chun cinn orthu, ní mholtar scor-cóireála ós rud é go bhféadfadh díchúitiú heptach a bheith mar thoradh ar ghéarú heipitíteas.

Tá bladhaire ae a bheith fíor-thromchúiseach, agus uaireanta marfach in othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu.

Comh-ionfhabhtú le heipitíteas C nó D: Níl aon sonraí ann maidir le héifeachtúlacht tenofovir in othair atá ionfhabhtaithe le víreas heipitíteas C nó D.

Comh-ionfhabhtú le VEID-1 agus heipitíteas B: Mar gheall ar an mbaol go bhforbrófaí friotaíocht VEID, níor cheart tenofovir disoproxil a úsáid ach amháin mar chuid de chóras teaghlaim frith-aisvíreasacha cuí in othair atá comh-ionfhabhtaithe le VEID / HBV. Tá minicíocht mhéadaithe neamhghnácha feidhme ae ag othair a bhfuil mífhéidhmiú ae acu cheana féin, lena n-áirítear heipitíteas gníomhach ainsealach, le linn teiripe frith-aisvíreasach teaghlaim (CART) agus ba cheart monatóireacht a dhéanamh orthu de réir an chleachtais chaighdeánaigh. Má tá fianaise ann go bhfuil galar ae ag dul in olcas in othair den sórt sin, ní mór briseadh nó scor cóireála a chur san áireamh. Mar sin féin, ba chóir a thabhairt faoi deara gur féidir le méaduithe ALT a bheith mar chuid d'imríteach HBV le linn teiripe le tenofovir, féach thuas Breoiteachtaí heipitíteas.

Úsáid le gníomhairí frithvíris víreas heipitíteas C áirithe

Tá sé léirithe go méadaíonn comh-riarachán tenofovir disoproxil le ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir tiúchan plasma tenofovir, go háirithe nuair a úsáidtear é in éineacht le regimen VEID ina bhfuil tenofovir disoproxil agus feabhsaitheoir cógaschinéiteach (ritonavir nó cobicistat). Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil i suíomh ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir agus feabhsaitheoir cógaschinéiteach. Ba cheart na rioscaí agus na tairbhí féideartha a bhaineann le comh-riarachán ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir le tenofovir disoproxil a thugtar i gcomhar le coscaire protáis VEID treisithe (m.sh. atazanavir nó darunavir) a mheas, go háirithe in othair atá i mbaol méadaithe mífhéidhmiú duánach. Ba cheart monatóireacht a dhéanamh ar othair a fhaigheann ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir go comhchéimneach le tenofovir disoproxil agus gabhdóir próitáis VEID treisithe le haghaidh frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil.

Paraiméadair meáchain agus meitibileacha

D'fhéadfadh méadú ar mheáchan agus ar leibhéil lipidí fola agus glúcóis tarlú le linn teiripe frith-aisvíreasacha. D'fhéadfadh athruithe den sórt sin a bheith nasctha go páirteach le rialú galar agus stíl saoil. I gcás lipidí, tá fianaise ann i gcásanna áirithe maidir le héifeacht cóireála, agus le haghaidh meáchan a fháil níl aon fhianaise láidir ann a bhaineann leis seo le haon chóireáil ar leith. Chun monatóireacht a dhéanamh ar lipidí fola agus déantar tagairt glúcóis do threoirilínte cóireála VEID bunaithe. Ba chóir neamhoird lipid a bhainistiú de réir mar is cuí go clíniúil.

Mífheidhmiú miteacoindreach tar éis nochtadh in utero

Is féidir le analógacha núicléisíd/núicléitíd tionchar a imirt ar fheidhm miteacoindreach go céim athraitheach, a fhuaimnítear le stavudine, didanosine agus zidovudine. Tuairiscíodh go raibh mífhéidhmiú miteacoindreach i naíonáin dhiúltacha VEID nochtaithe in útarach agus / nó go hiarbhreithe d'analógacha núicléisíd; bhain siad seo den chuid is mó le cóireáil le réimeanna ina bhfuil zidovudine. Is iad na príomhfhrithghníomhartha díobhálacha a thuairiscítear ná neamhoird haemaiteolaíocha (ainéime, neodraipéine) agus neamhoird meitibileach (hipearlactatemia, hipirlipasemia). Is minic a bhí na himeachtaí seo sealadach. Is annamh a tuairiscíodh neamhoird néareolaíocha a thosaigh go déanach (hipeartóine, trithí, iompar neamhghnách). Ní fios faoi láthair cé acu an bhfuil neamhoird néareolaíocha den sórt sin neamhbhuan nó buan. Ba cheart na torthaí seo a mheas d'aon leanbh a nochtar in útarach d'analógacha núicléisíd/núicléitíd, a chuireann torthaí clíniúla tromchúiseacha ar éiceolaíocht anaithnid i láthair, go háirithe torthaí néarólaíoch. Ní dhéanann na torthaí seo difear do mholtaí náisiúnta reatha chun teiripe frith-aisvíreasacha a úsáid i mná torracha chun tarchur ingearach VEID a chosc.

Siondróm athghníomhachtú imdhíonachta

In othair atá ionfhabhtaithe le VEID a bhfuil easnamh mór imdhíonachta orthu tráth institiúid CART, d'fhéadfadh imoibriú athlastacha ar phataiginí faille neamhshiomptómacha nó iarmharacha teacht chun cinn agus coinníollacha cliniciúla tromchúiseacha a chruthú, nó géarú comharthaí. De ghnáth, breathnaíodh frithghníomhartha den sórt sin laistigh de na chéad chúpla seachtain nó míonna ó thionscnamh CART. Samplaí ábhartha is ea reitíníteas cítimeigilivíris, ionfhabhtuithe míceabaictéar ginearálaithe agus / nó fócasacha, agus niúmóine *Pneumocystis jirovecii*. Ba chóir aon chomharthaí athlastacha a mheas agus a chóireáil nuair is gá.

Tuairiscíodh freisin go dtarlaíonn neamhoird uath-imdhíonachta (amhail galar Graves agus heipitíteas uath-imdhíonachta) i suíomh athghníomhachtú imdhíonachta; mar sin féin, tá an t-am a thuairiscítear chun tosú níos athraithe agus is féidir leis na himeachtaí seo tarlú go leor míonna tar éis cóireáil a thionscnamh.

Oistéineacróis

Cé go meastar go bhfuil an aereolaíocht ilfhócasach (lena n-áirítear úsáid cortacaistéaróidigh, tomhaltas alcóil, imdhíonadh dian, innéacs mais comhlacht níos airde), tuairiscíodh cásanna osteonecrosis, go háirithe in othair a bhfuil ardghalar VEID orthu agus / nó nochtadh fad-téarmach do CART. Ba chóir comhairle leighis a lorg d'othair má bhíonn pianta agus pian, righneas comhpháirteach nó deacracht gluaiseachta acu.

Támháin

Tá monohydrate lachtós i dtáibléid scannán -brataithe Viread 163 mg. Níor chóir d'othair a bhfuil fadhbanna oidhreachtúla neamhchoitianta acu éadulaingt galachtós, easnamh lachtáis iomlán, nó mí-ionsú glúcós-galachtós an leigheas seo a ghlacadh.

Tá níos lú ná 1 mmol sóidiam (23 mg) in aghaidh an táibléid sa leigheas seo, is é sin le rá go bunúsach 'saor ó shóidiam'.

4.5 Idirghníomhaíocht le táirgí íocshláinte eile agus cineálacha eile idirghníomhaíochta

Ní dhearnadh staidéir ar an idirghníomhaíocht ach i ndaoine fásta.

Bunaithe ar thorthaí turgnaimh in vitro agus an bealach díothaithe aitheanta tenofovir, tá an poitéinseal le haghaidh idirghníomhaíochtaí idirghabhála-CYP450 a bhaineann le tenofovir le táirgí íocshláinte eile íseal.

Ní mholtar úsáid chomhchéimneach

Níor cheart viread a thabhairt go comhchéimneach le táirgí íocshláinte eile ina bhfuil tenofovir disoproxil nó tenofovir alafenamide.

Níor chóir Viread a riaradh go comhchéimneach le dipivoxil adefovir.

Didanosine

Ní mholtar comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine (féach roinn 4.4 agus Tábla 1).

Táirgí íocshláinte a dhíothaítear go réineach

Ós rud é go gcuireann na duáin deireadh le tenofovir go príomha, d'fhéadfadh comh-riarachán tenofovir disoproxil le táirgí íocshláinte a laghdaíonn feidhm duánach feadánach nó a théann san iomaíocht le haghaidh tál feadánach gníomhach trí phróitéiní iompair hOAT 1, hOAT 3 nó MRP 4 (m.sh. cidofovir) tiúchan séiream de tenofovir agus / nó na táirgí íocshláinte comh-riartha a mhéadú.

Ba cheart úsáid tenofovir disoproxil a sheachaint le húsáid chomhthráthach nó le déanaí táirge íocshláinte neifreatocsaineach. I measc roinnt samplaí tá, ach níl siad teoranta dóibh, aimíni-gliocóisíd, amphotericin B, foscairnéide, ganciclovir, pentamidine, vancaimícín, cidofovir nó idirleocín-2 (féach roinn 4.4).

Ós rud é gur féidir le tacrolimus difear a dhéanamh d'fheidhm duánach, moltar monatóireacht dhlúth nuair a dhéantar é a chomh-riarachadh le tenofovir disoproxil.

Idirghníomhaíochtaí eile

Liostaítear idirghníomhaíochtaí idir tenofovir disoproxil agus táirgí íocshláinte eile i dTábla 1 thíos (léirítear méadú mar "↑", laghdú mar "↓", gan aon athrú mar "↔", dhá uair sa lá mar "b.i.d.", agus uair amháin sa lá mar "↔ q.d.").

Tábla 1: Idirghníomhaíochtaí idir tenofovir disoproxil agus táirgí íocshláinte eile

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
FRITH-AISVÍREASACHA		
Coscairí prótáis		
Gabhdóirí prótáis		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{uas} : ↓ 28% C _{ios} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{uas} : ↑ 34% C _{ios} : ↑ 29%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir teagmhais dhíobhálacha a bhaineann le tenofovir a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Níl aon éifeacht shuntasach ar pharaiméadair PK ag lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{uas} : ↔ C _{ios} : ↑ 51%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir teagmhais dhíobhálacha a bhaineann le tenofovir a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Níl aon éifeacht shuntasach ar pharaiméadair PK ag darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{ios} : ↑ 37%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir teagmhais dhíobhálacha a bhaineann le tenofovir a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C_{max} , C_{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
NRTIanna		
Didanosine	Mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine tá méadú 40-60% ar nochtadh sistéamach do didanosine.	Ní mholtar comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine (féach roinn 4.4). D'fhéadfadh nochtadh sistéamach méadaithe do didanosine frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le didanosine a mhéadú. Go hannamh, tuairiscíodh pancreatitis agus aigéadóis lachtach, uaireanta marfach. Tá comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine ag dáileog 400mg laethúil bainteach le laghdú suntasach ar chomhaireamh cille CD4, b'fhéidir mar gheall ar idirghníomhaíocht incheallach ag méadú fosfair (i.e. gníomhach) didanosine. Tá dáileog laghdaithe de 250 mg didanosine comh-riarachánle teiripe tenofovir disoproxil bainteach le tuairiscí ar rátaí arda teip víreolaíoch laistigh de roinnt teaghlaim tástála chun ionfhabhtú VEID-1 a chóireáil.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C_{uas} : ↔	Níor chóir tenofovir disoproxil a riaradh i gcomhthráth le dipivoxil adefovir (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Gníomhairí frithviris víreas Heipítíteas C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{uas}: ↑ 68% C_{ios}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 47% C_{ios}: ↑ 47%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir agus atazanavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le ledipasvir/sofosbuvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic, mura bhfuil roghanna eile ar fáil (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C_{max}, C_{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{uas}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{uas}: ↑ 64% C_{ios}: ↑ 59%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir agus darunavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le ledipasvir/sofosbuvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic, mura bhfuil roghanna eile ar fáil (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{uas}: ↓ 34% C_{ios}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{uas}: ↑ 79% C_{ios}: ↑ 163%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 91%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C_{max}, C_{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{uas}: ↑ 61% C_{ios}: ↑ 115%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C_{max}, C_{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{uas}: ↑ 55% C_{ios}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 55% C_{ios}: ↑ 39%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir agus atazanavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓28% C_{uas}: ↓ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 24% C_{ios}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{uas}: ↑ 55% C_{ios}: ↑ 52%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir agus darunavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C_{max}, C_{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{uas}: ↓ 41% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 30% C_{ios}: ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 42% C_{ios}: ↔	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir agus lopinavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{uas}: ↑ 46% C_{ios}: ↑ 70%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{uas}: ↓ 47% C_{ios}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{uas}: ↑ 77% C_{ios}: ↑ 121%	Táthar ag súil go laghdóidh riarachán comhchéimneach sofosbuvir / velpatasvir agus efavirenz tiúchan plasma velpatasvir. Ní mholtar comh-riarachán sofosbuvir / velpatasvir le regimens ina bhfuil efavirenz.

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{uas}: ↑ 44% C_{ios}: ↑ 84%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 30% C_{ios}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{uas}: ↑ 72% C_{ios}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{uas}: ↑ 60% C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{uas}: ↑ 48% C_{ios}: ↑ 47%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir / velpatasvir/voxilaprevir agus darunavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 19% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 25% C_{ios}: ↔	Níl aon choigeartú dáileoige ag teastáil.

¹ Sonraí a ghintear ó riaradh comhuaineach le ledipasvir / sofosbuvir. Riarachán sáinnithe (12 uair an chloig óna chéile) torthaí den chineál céanna ar fáil.

² An meitibilít is mó a scaiptear ar sofosbuvir.

³ Staidéar a rinneadh le voxilaprevir breise 100 mg chun nochtadh voxilaprevir a bhaint amach a bhfuiltear ag súil leo in othair atá ionfhabhtaithe le HCV.

Staidéir a rinneadh le táirgí íocshláinte eile

Ní raibh aon idirghníomhaíochtaí cógaschinéitice suntasach cliniciúil nuair a bhí tenofovir disoproxil comh-riarachán le emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (borradh ritonavir), meitadóin, ribavirin, rifampicin, tacralamas, nó an hormónach frithghiniúna norgestimate / eitnil éastraidé-óil.

Ní mór tenofovir disoproxil a ghlacadh le bia, de réir mar a fheabhsaíonn bia bith-infhaighteacht tenofovir (féach roinn 5.2).

4.6 Torthúlacht, toircheas agus luchtadh

Toircheas

Léiríonn cuid mhór sonraí ar mhná torracha (níos mó ná torthaí toirchis 1,000) aon mhíchuma nó tocsaineacht féatais/nua-naíoch a bhaineann le tenofovir disoproxil. Ní léiríonn staidéir ar ainmhithe tocsaineacht atáirgthe (féach roinn 5.3). Is féidir úsáid tenofovir disoproxil a mheas le linn toirchis, más gá.

Sa litríocht, léiríodh go laghdaíonn nochtadh do tenofovir disoproxil sa tríú ráithe toirchis an baol go dtarchuirfear HBV ó mháthair go naíonán má thugtar tenofovir disoproxil do mháithreacha, chomh maith le globulin imdhíonachta heipitíteas B agus vacsaín heipitíteas B i naíonáin.

I dtír thriail chliniciúla rialaithe, riaradh 327 bean torrach le hionfhabhtú ainsealach HBV tenofovir disoproxil (245 mg) uair sa lá ó 28 go 32 seachtain iompair trí 1 go 2 mhí iarthuisimh; Lean mná agus a naíonáin ar feadh suas le 12 mhí tar éis an tseachadta. Níor tháinig aon chomhartha sábháilteachta chun cinn ó na sonraí seo.

Beathú Cíche

Go ginearálta, má dhéantar an nuabheirthe a bhainistiú go leordhóthanach chun heipitíteas B a chosc tráth breithe, féadfaidh máthair le heipitíteas B a leanbh a bheathú cíche.

Déantar Tenofovir a dhíscailleadh i mbainne daonna ag leibhéil an-íseal agus meastar go bhfuil nochtadh naíonán trí bhainne cíche diomaibhseach. Cé go bhfuil sonraí fadtéarmacha teoranta, níor tuairiscíodh aon fhrithghníomhartha díobhálacha i naíonáin chíce, agus d'fhéadfadh máithreacha ionfhabhtaithe HBV ag baint úsáide as tenofovir disoproxil beathú cíche.

D'fhonn tarchur VEID chuig an naíonán a sheachaint, moltar nach ndéanann máithreacha a bhfuil VEID orthu beathú cíche ar a naíonáin.

Torthúlacht

Tá sonraí cliniciúla teoranta ann maidir leis an éifeacht a bhíonn ag tenofovir disoproxil ar thorthúlacht. Ní léiríonn staidéir ar ainmhithe éifeachtaí díobhálacha tenofovir disoproxil ar thorthúlacht.

4.7 Éifeachtaí ar an gcumas tiomána agus úsáide inneall

Ní dhearnadh aon staidéir ar na héifeachtaí ar an gcumas meaisíní a thiomáint agus a úsáid. Mar sin féin, ba chóir a chur in iúl d'othair gur tuairiscíodh meadrán le linn cóireála le tenofovir disoproxil.

4.8 Éifeachtaí neamh-inmhianaithe

Achoimre ar an bpróifíl sábháilteachta

VEID-1 agus heipitíteas B: In othair a fhaigheann tenofovir disoproxil, tuairiscíodh imeachtaí neamhchoitianta lagú duánach, teip duánach agus imeachtaí neamhchoitianta feadánpaite duánach cóngarach (lena n-áirítear siondróm Fanconi) uaireanta as a dtagann neamhghnácha cnámh (a chuireann go minic le bristeacha). Moltar monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm duánach d'othair a fhaigheann Viread (féach cuid 4.4).

VEID-1: Is féidir a bheith ag súil go bhfaighidh thart ar aon trian d'othair fhrithghníomhartha díobhálacha tar éis cóireála le tenofovir disoproxil i gcomhar le gníomhairí frith-aisvíreasacha eile. De ghnáth bíonn na fhrithghníomhartha seo éadrom go himeachtaí gastraistéigeach measartha. Chuir thart ar 1% d'othair fásta cóireáilte-tenofovir deireadh le cóireáil mar gheall ar na himeachtaí gastraistéigeach.

Heipitíteas B: Is féidir a bheith ag súil go bhfaighidh thart ar an gceathrú cuid d'othair fhrithghníomhartha díobhálacha tar éis cóireála le tenofovir disoproxil, a bhfuil an chuid is mó acu éadrom. I dtrialacha cliniciúla ar othair ionfhabhtaithe HBV, ba é an t-imoibriú díobhálach is minice a tharlaíonn le tenofovir disoproxil ná masmas (5.4%).

Tuairiscíodh géarú ar heipitíteas in othair ar chóireáil chomh maith le hothair a bhfuil deireadh curtha acu le teiripe heipitíteas B (féach roinn 4.4).

Achoimre thábláilte ar fhrithghníomhartha díobhálacha

Staidéir chliniciúla VEID-1: Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha do tenofovir disoproxil bunaithe ar shonraí sábháilteachta ó staidéir chliniciúla agus ó thaithí iar-mhargaíochta. Cuirtear gach fhrithghníomh díobhálach i láthair i dTábla 2.

Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha ó shonraí staidéir chliniciúla VEID-1 bunaithe ar thaithí in dhá staidéir ar 653 othar fásta a bhfuil taithí-acu ar chóireáil a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 443) nó phlaicéabó (n = 210) i gcomhcheangal le táirgí íocshláinte frith-aisvíreasach eile le haghaidh 24 seachtaine agus freisin i staidéir dall-dúbailte comparáideach rialaithe ina bhfuair 600 othar aosach cóireála-saonta cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg (n = 299) nó stavudine (n = 301) i gcomhar le lamivudine agus efavirenz ar feadh 144 seachtaine.

Staidéir chliniciúla Heipitíteas B: Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha ó shonraí staidéir chliniciúla HBV bunaithe go príomha ar thaithí in dhá staidéir rialaithe comparáideacha dall-dúbailte ina bhfuair 641 othar fásta le heipitíteas B ainsealach agus galar ae cúitithe cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg laethúil (n = 426) nó adefovir dipivoxil 10 mg laethúil (n = 215) ar feadh 48

seachtaine. Bhí na frithghníomhartha díobhálacha a breathnaíodh le cóireáil leanúnach ar feadh 384 seachtaine comhsheasmhach le próifíl tenofovir disoproxil. Tar éis meath tosaigh de thart ar -4.9 ml/nóiméad (ag baint úsáide as cothromóid Cockcroft-Gault) nó -3.9 ml/min/1.73 m² (ag baint úsáide as modhnú ar aiste bia i gcothromóid galar duánach [MDRD]) tar éis na chéad 4 seachtaine cóireála, an ráta den laghdú bliantúil i ndiaidh bunlíne na feidhme duánach a tuairiscíodh in othair cóireáilte tenofovir disoproxil bhí -1.41 ml/nóiméad in aghaidh na bliana (ag baint úsáide as cothromóid Cockcroft-Gault) agus -0.74 ml/min/1.73 m² in aghaidh na bliana (ag baint úsáide as cothromóid MDRD).

Othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu: Rinneadh measúnú ar phróifíl sábháilteachta tenofovir disoproxil in othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu i staidéar rialaithe gníomhach dall-dúbailte (GS-US-174-0108) ina bhfuair othair fásta cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 45) nó emtricitabine móide tenofovir disoproxil (n = 45) nó entecavir (n = 22) ar feadh 48 seachtaine.

Sa lámh cóireála tenofovir disoproxil, scoir 7% d'othair de chóireáil mar gheall ar theagmhas díobhálach; Bhí méadú deimhnithe ag 9% de na hothair ar creatinín séiream de ≥ 0.5 mg / dl nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg / dl trí sheachtain 48; Ní raibh aon difríochtaí suntasacha staitistiúla idir na haim ina bhfuil Tenofovir-le chéile agus lámh Entecavir. Tar éis 168 seachtaine, bhí teip infhulaingtheachta ag 16% (7/45) den ghrúpa tenofovir disoproxil, 4% (2/45) den ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil, agus 14% (3/22) den ghrúpa entecavir. Trí déag faoin gcéad (6/45) den ghrúpa tenofovir disoproxil, bhí méadú deimhnithe ag 13% (6/45) den ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil, agus 9% (2/22) den ghrúpa entecavir i séiream creatíne ≥ 0.5 mg / dl nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg / dl.

Ag seachtain 168, i ndaonra seo na n-othar a bhfuil galar ae díchúitithe orthu, bhí ráta an bháis de 13% (6/45) sa ghrúpa tenofovir disoproxil, 11% (5/45) sa ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil agus 14% (3/22) sa ghrúpa entecavir. Ba é an ráta carcinoma hepatocellular ná 18% (8/45) sa ghrúpa tenofovir disoproxil, 7% (3/45) sa ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil agus 9% (2/22) sa ghrúpa entecavir.

Bhí ábhair a raibh scór CPT bonnlíne ard acu i mbaol níos airde teagmhais dhíobhálacha thromchúiseacha a fhorbairt (féach roinn 4.4).

Othair le heipitíteas ainsealach atá -frithsheasmhach in aghaidh lamivudine B: Níor aithníodh aon fhrithghníomhartha díobhálacha nua ar tenofovir disoproxil ó staidéar randamach, dall-dúbailte (GS-US-174-0121) ina bhfuair 280 othar atá frithsheasmhach in aghaidh lamivudine-cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 141) nó disoproxil emtricitabine / tenofovir (n = 139) ar feadh 240 seachtain.

Liostaítear thíos na frithghníomhartha díobhálacha a bhfuil amhras fúthu (ar a laghad is féidir) le cóireáil de réir aicme agus minicíocht orgán an chórais choirp. Laistigh de gach grúpáil minicíochta, cuirtear éifeachtaí neamh-inmhianaithe i láthair d'fhonn tromchúis a laghdú. Sainmhínítear minicíochtaí mar mhinicíochtaí an-choitianta ($\geq 1/10$), coitianta ($\geq 1/100$ go $< 1/10$), neamhchoitianta ($\geq 1/1,000$ go $< 1/100$) nó neamhchoitianta ($\geq 1/10,000$ go $< 1/1,000$).

Tábla 2: Achoimre tabulated ar fhrithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil bunaithe ar staidéar cliniciúil agus taithí iar-mhargáíochta

Minicíocht	Tenofovir disoproxil
<i>Meitibileacht agus neamhoird chothaithe:</i>	
An-choitianta:	hipeafosfáitéime ¹
Neamhchoitianta:	hipeacailéime ¹
Uathúla:	aigéadóis lachtach
<i>Neamhoird an chórais néarógach:</i>	
An-choitianta:	meadhrán
<i>Neamhoird gastrointestinal:</i>	
An-choitianta:	buinneach, urlacan, masmas
Coitianta:	suaimhneas
Neamhchoitianta:	paincreítíteas

Minicíocht	Tenofovir disoproxil
<i>Neamhoird heipiteadhomlasaí:</i>	
Coitianta:	trasaimíonáis méadaithe
Uathúla:	steatosis hepatach, heipitíteas
<i>Neamhoird fíochán craicinn agus fo-chraiceann:</i>	
An-choitianta:	gríos
Uathúla:	angóma
<i>Neamhoird fíochán mhatánchnámharlaigh agus tacaíochta:</i>	
Coitianta:	laghdú ar dhlús mianraí cnámh ³
Neamhchoitianta:	rabdamalú ¹ , laige matáin ¹
Uathúla:	oistéamalaice (a léirítear mar phian cnámh agus a chuireann go minic le bristeacha) ^{1, 2} , miópaite ¹
<i>Neamhoird duánacha agus fuail:</i>	
Neamhchoitianta:	creatinín méadaithe, feadánpaite duánach cóngarach (lena n-áirítear siondróm Fanconi)
Uathúla:	teip ghéar duánach, teip duánach, neacróis ghéar feadánach, neifríteas (lena n-áirítear nephritis géarmhíochaine scáineach) ² , diaibéiteas feadánpaite insipidus
<i>Neamhoird ghinearálta agus coinníollacha láithreáin riaracháin:</i>	
An-choitianta:	aistéine

¹ D'fhéadfadh an t-imoibriú díobhálach seo tarlú mar thoradh ar feadánpaite duánach cóngarach. Ní mheastar go bhfuil baint chúiseach aige le tenofovir disoproxil in éagmais an choinnill seo.

² Aithníodh an t-imoibriú díobhálach seo trí fhaireachas iar-mhargáíochta ach níor breathnaíodh é i dtrialacha cliniciúla rialaithe randamaithe nó i gclár rochtana leathnaithe tenofovir disoproxil. Measadh an chatagóir minicíochta ó ríomh staitistiúil bunaithe ar líon iomlán na n-othar a nochtadh do tenofovir disoproxil i dtrialacha cliniciúla rialaithe randamaithe agus an clár rochtana leathnaithe (n = 7,319).

³ Measadh minicíocht an fhrithghníomhartha díobhálacha seo bunaithe ar shonraí sábháilteachta a fuarthas ó staidéir chliniciúla éagsúla le TDF in othair HBV- ionfhabhtaithe. Féach freisin rannáin 4.4 agus 5.1.

Cur síos ar fhrithghníomhartha díobhálacha roghnaithe

VEID-1 agus heipitíteas B:

Lagú duánach

De réir mar a d'fhéadfadh Viread a bheith ina chúis le monatóireacht damáiste duánach ar fheidhm duánach moltar (féach roinn 4.4 agus 4.8 *Achoimre ar an bpróifíl sábháilteachta*). Feadánpaite duánach cóngarach réiteach nó feabhsaithe go ginearálta tar éis scor tenofovir disoproxil. Mar sin féin, i roinnt othar, níor réitigh laghdúithe ar imréiteach creatinín go hiomlán in ainneoin scor tenofovir disoproxil. Tá othair atá i mbaol lagú duánach (amhail othair a bhfuil fachtóirí riosca duánach bunlíne acu, ard-ghalar VEID, nó othair a fhaigheann cógais nephrotocsaineacha comhchéimneach) i mbaol níos mó go bhfaighidh siad aisghabháil neamhiomlán ar fheidhm duánach in ainneoin scor tenofovir disoproxil (féach roinn 4.4).

Aigéadóis lachtach

Tuairiscíodh cásanna aigéadóis lachtaigh le tenofovir disoproxil ina n-aonar nó i gcomhar le frith-aisvíreasacha eile. Tá othair a bhfuil fachtóirí réamh-mheasta acu amhail othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu, nó othair a fhaigheann míochainí comhchéimneacha ar eol dóibh aigéadóis lachtach a spreagadh i mbaol méadaithe go bhfaighidh siad aigéadóis lachtach dian le linn cóireála tenofovir disoproxil, lena n-áirítear torthaí marfacha.

VEID-1:

Paraiméadair mheitibileacha

D'fhéadfadh méachan agus leibhéil lipidí fola agus glúcóis méadú le linn teiripe frith-aisvíreasach (féach roinn 4.4).

Siondróm athghníomhachtú imdhíonachta

In othair atá ionfhabhtaithe le VEID a bhfuil easnamh mór imdhíonachta orthu tráth tionscnaimh CART, d'fhéadfadh imoibriú athlastacha le hionfhabhtuithe faillle aisiomptómacha nó iarmharacha teacht chun cinn. Tuairiscíodh neamhoird uath-imdhíonachta (amhail galar Graves agus heipitíteas uath-imdhíonachta) freisin; mar sin féin, tá an t-am tuairiscithe chun tosú níos athraithí agus is féidir leis na himeachtaí seo tarlú go leor míonna tar éis cóireáil a thionscnamh (féach roinn 4.4).

Oistéineacróis

Tuairiscíodh cásanna oistéineacróis, go háirithe in othair a bhfuil fachtóirí riosca aitheanta go ginearálta acu, galar VEID chun cinn nó nochtadh fad-téarmach do CART. Ní fios cé chomh minic is atá sé seo (féach roinn 4.4).

Heipitíteas B:

Géarú heipitíteas le linn cóireála

I staidéir le hothair nuicleosíd-saonta, ingearchlónna ALT ar-chóireáil > 10 n-uaire ULN (uasteorainn gnáth) agus > tharla bonnlíne 2 uair i 2.6% d'othair a bhfuil cóireáil tenofovir disoproxilorthu. Bhí am airmheánach ag ingearchlónna ALT chun tús a chur le 8 seachtaine, réitíodh iad le cóireáil leanúnach, agus, i bhformhór na gcásanna, bhí baint acu le $\geq 2 \log_{10}$ cóip / laghdú ml ar ualach víreasach a tháinig roimh an ingearchló ALT nó a bhí i gcomhthráth leis. Moltar monatóireacht thréimhsiúil ar fheidhm hepatic le linn cóireála (féach roinn 4.4).

Géarú heipitíteas tar éis deireadh a chur le cóireáil

In othair ionfhabhtaithe HBV, tharla fianaise chliniciúil agus saotharlainne ar ghéarú heipitíteas tar éis deireadh a chur le teiripe HBV (féach roinn 4.4).

Daonra pédiatrach

VEID-1

Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha bunaithe ar dhá thriail randamaithe (staidéir GS-US-104-0321 agus GS-US-104-0352) i 184 othar pédiatraiceach ionfhabhtaithe le VEID-1 infected paediatric patients (idir 2 agus < 18 mbliana d'aois) a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 93) nó plaicéabó / comparadóir gníomhach (n = 91) i gcomhar le gníomhairí frith-aisvíreasach eile ar feadh 48 seachtaine (féach roinn 5.1). Bhí na frithghníomhartha díobhálacha a breathnaíodh in othair phédiatraiceacha a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil comhsheasmhach leo siúd a breathnaíodh i staidéir chliniciúla ar tenofovir disoproxil i ndaoine fásta (féach cuid 4.8 *Achoimre táblaithe ar fhrithghníomhartha díobhálacha agus 5.1*).

Tuairiscíodh laghdúithe ar BMD in othair phédiatraiceacha. In ógánaigh ionfhabhtaithe VEID-1, bhí na scóir BMD-Z a breathnaíodh in ábhair a fuair tenofovir disoproxil níos ísle ná iad siúd a breathnaíodh in ábhair a fuair phlaicéabó. I leanaí ionfhabhtaithe VEID-1, bhí na scóir BMD-Z a breathnaíodh in ábhair a d'aistrigh go tenofovir disoproxil níos ísle ná iad siúd a breathnaíodh in ábhair a d'fhan ar a réimeas le stavudine nó zidovudine iontú (féach roinn 4.4 agus 5.1).

I staidéar GS-US-104-0352, 8 as 89 othar pédiatraiceach (9.0%) faoi lé tenofovir disoproxil (nochtadh disoproxil airmheán tenofovir 331 seachtaine) scor drugaí staidéir mar gheall ar imeachtaí díobhálacha duánach. Bhí torthaí saotharlainne ag cúig ábhar (5.6%) a bhí comhsheasmhach go cliniúil le feadánpaite duánach cóngarach, agus scoir 4 acu teiripe tenofovir disoproxil. Bhí luachanna ráta scagacháin glomarúlach measta (GFR) ag seacht n-othar idir 70 agus 90 mL/min/1.73 m². Ina measc, bhí laghdú suntasach cliniúil ar GFR measta ag 3 othar a d'fheabhsaigh tar éis deireadh a chur le tenofovir disoproxil.

Heipitíteas ainsealach B

Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha bunaithe ar staidéar randamach (Staidéar GS-US-174-0115) i 106 othar ógánach (12 go < 18 mbliana d'aois) le heipitíteas ainsealach B ag fáil cóireála le tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) nó phlaicéabó (n = 54) ar feadh 72 seachtaine agus ar staidéar randamach (Staidéar GS-US-174-0144) i 89 othar le heipitíteas ainsealach B (2 go < 12 bliana d'aois) ag fáil cóireála le tenofovir disoproxil (n = 60) nó phlaicéabó (n = 29) ar feadh 48 seachtaine. Bhí na frithghníomhartha díobhálacha a breathnaíodh in othair phédiatraiceacha a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil comhsheasmhach leo siúd a breathnaíodh i staidéir chliniciúla ar tenofovir disoproxil i ndaoine fásta (féach cuid 4.8 *Achoimre táblaithe ar fhrithghníomhartha díobhálacha agus 5.1*).

Breathnaíodh laghdúithe ar BMD in othair phédiatraiceacha ionfhabhtaithe HBV 2 go < 18 mbliana d'aois. Bhí na Z-scóranna BMD a breathnaíodh in ábhair a fuair tenofovir disoproxil níos ísle ná iad siúd a breathnaíodh in ábhair a fuair phlaicéabó (féach roinn 4.4 agus 5.1).

Daonra(i) speisialta eile

Othair a bhfuil lagú duánach orthu

Ní mholtar tenofovir disoproxil a úsáid in othair phéidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu (féach roinn 4.2 agus 4.4).

Géarú heipitíteas tar éis deireadh a chur le cóireáil

In othair atá ionfhabhtaithe le VEID atá comhionfhabhtaithe le HBV, tharla fianaise chliniciúil agus saotharlainne ar heipitíteas tar éis deireadh a chur le tenofovir disoproxil (féach roinn 4.4).

Tuairisciú ar fhrithghníomhartha díobhálacha amhrasta

Tá sé tábhachtach frithghníomhartha díobhálacha amhrasta a thuairisciú tar éis údarú an táirge íocshláinte. Is féidir faireachán leanúnach a dhéanamh ar chothromaíocht sochair/riosca an táirge íocshláinte dá bharr. Iarrtar ar ghairmithe cúraim sláinte aon fhrithghníomhartha díobhálacha amhrasta a thuairisciú tríd **an gcóras náisiúnta tuairiscithe atá luaite in Aguisín V**.

4.9 Ródháileog

Comharthaí

Má tharlaíonn ródháileog ní mór monatóireacht a dhéanamh ar an othar le haghaidh fianaise ar thocsaineacht (féach roinn 4.8 agus 5.3), agus cóireáil thacúil chaighdeánach a chur i bhfeidhm de réir mar is gá.

Bainistíocht

Is féidir Tenofovir a bhaint trí haema-scagdhealaithe; Is é an t-imréiteach haema-scagdhealaithe airmheánach de tenofovir ná 134 ml / min. Ní fios an féidir tenofovir a bhaint trí scagdhealú peireatóinéim.

5. AIRÍONNA CÓGASEOLAÍOCHA

5.1 Airíonna cógasdinimiciúla

Grúpa Cógastheiripeach: Ais-víreaseach le haghaidh úsáid chórasach; núicléisíd agus núicléitíd coscairí tras-scriptáis droim ar ais, cód ATC: J05AF07

Sásra gníomhaíochta agus éifeachtaí cógasdinimiciúla

Is é tenofovir disoproxil fumarate salann fúmaráite an pródruga tenofovir disoproxil. Déantar tenofovir disoproxil a ionsú agus a thiontú go dtí an tsubstaint ghníomhach tenofovir, ar analógach monafosfáit núicléisíd (núicléitíd) é. Déantar Tenofovir a thiontú ansin go dtí an meitibilít ghníomhach, défhosfáit tenofovir, críoctóir slabhra obligate, trí einsímí ceallacha a chuirtear in iúl go bunúsach. Tá leathré ioncheallach de 10 n-uair an chloig ag défhosfáit Tenofovir i ngníomh agus 50 uair an chloig i gcealla monanúicléach fola imeallacha (PBMCanna). Cuireann défhosfáit tenofovir bac ar tras-scriptáis droim ar ais VEID-1 agus an polaiméaráis HBV trí chomórtas ceangailteach díreach leis an tsubstráit nádúrtha deocsairbonucleotide agus, tar éis é a ionchorprú i DNA, trí fhoirceannadh slabhra DNA. Is inhibitor lag de pholaiméiréisí ceallacha α , β , agus γ é diphosphate tenofovir. Ag tiúchan suas le 300 mol/l, níor léirigh tenofovir aon éifeacht ar shintéisiú DNA miteachondrial nó ar tháirgeadh aigéid lachtaigh i dtástálacha in vitro.

Sonraí a bhaineann le HIV

Gníomhaíocht fhrithvíreasach VEID in vitro: Is é an tiúchan tenofovir atá ag teastáil le haghaidh cosc 50% (EC₅₀) den chineál fiáin saotharlainne VEID-1_{IIIB} ná 1-6 $\mu\text{mol/l}$ i línte cille limfóideach agus 1.1 $\mu\text{mol/l}$ i gcoinne fochineál príomhúil VEID-1 aonraíonn B i PBMCanna. Tá Tenofovir ghníomhach freisin i gcoinne fochineálacha VEID-1A, C, D, E, F, G, agus O agus i gcoinne VEID_{BaL} i gcealla monaicit/macrafagach príomhúla. Léiríonn Tenofovir gníomhaíocht *in vitro* i gcoinne VEID-2, le EC₅₀ de 4.9 $\mu\text{mol/l}$ i gcealla MT-4.

Friotaíocht: Roghnaíodh cineálacha VEID-1 a bhfuil claonadh laghdaithe acu i leith tenofovir agus sóchán K65R in tras-scrioptáis droim ar ais *in vitro* agus i roinnt othar (féach Éifeachtúlacht agus sábháilteacht chliniciúil). Ba cheart tenofovir disoproxil a sheachaint in othair a bhfuil taithí frith-aisvíreasach acu a bhfuil tréithchineálacha acu a chothaíonn an sóchán K65R (féach cuid 4.4). Ina theannta sin, roghnaigh tenofovir ionadú K70E in tras-scrioptáis droim ar ais VEID-1 agus bíonn soghabhálacht laghdaithe ag leibhéal íseal i leith tenofovir mar thoradh air.

Tá measúnú déanta ag staidéir chliniciúla in othair a bhfuil taithí acu ar chóireáil-ar ghníomhaíocht frith-VEID de tenofovir disoproxil 245 mg i gcoinne tréithchineálacha de VEID-1 a bhfuil frithsheasmhacht in aghaidh coscairí núicléasíde acu. Tugann na torthaí le fios gur léirigh othair a léirigh VEID 3 nó níos mó sóchán a bhaineann le thymidine-analóg (TAManna) lena n-áirítear an sóchán droim ar ais transcriptase M41L nó L210W freagra laghdaithe ar theiripe tenofovir disoproxil 245 mg.

Éifeachtúlacht chliniciúil agus sábháilteacht

Léiríodh éifeachtaí tenofovir disoproxil ar dhaoine fásta a bhfuil taithí- acu ar chóireáil- agus ar dhaoine a bhfuil ionfhabhtú VEID-1 naí orthu i dtrialacha 48 seachtaine agus 144 seachtaine, faoi seach.

I staidéar GS-99-907, cuireadh cóireáil ar 550 othar fásta a raibh taithí acu ar chóireáil-le phlaicéabó nó le tenofovir disoproxil 245 mg ar feadh 24 seachtaine. Ba é meánáireamh bunlíne na gceall CD4 ná 427 ceall/mm³, ba é an meán-phlasma bunlíne VEID-1 RNA ná 3.4 log₁₀ cóip/ml (bhí ualach víreasach < 5,000 cóip/ml) ag 78% d'othair agus b'ionann an mheántréimhse de chóireáil VEID roimhe seo. bhí 5.4 bliana. Léirigh anailís bhunlíne ghéinitíopach ar aonrúcháin VEID ó 253 othar go raibh sócháin friotaíochta VEID-1 ag 94% de na hothair a bhain le coscairí tras-scríbhíne droim ar ais núicléisid, bhí sócháin ag 58% a bhain le coscairí próitéais agus bhí sócháin ag 48% a bhain le coscairí tras-scríbhinnáis droim ar ais neamhnúicléasíde.

Ag seachtain 24 ba é an meánathrú ualaithe ó thaobh ama ón mbonnlíne i log₁₀ plasma leibhéil VEID-1 RNA (DAVG₂₄) ná -0.03 log₁₀ cóipeanna/ml agus -0.61 log₁₀ cóipeanna/ml do na faighteoirí phlaicéabó agus tenofovir disoproxil 245 mg (p < 0.0001). Chonacthas difríocht shuntasach staitistiúil i bhfabhar tenofovir disoproxil 245 mg sa mheánathrú ualaithe ó thaobh ama ón mbunlíne ag seachtain 24 (DAVG₂₄) le haghaidh comhaireamh CD4 (+13 cealla/mm³ le haghaidh tenofovir disoproxil 245 mg i gcoinne -11 cealla/mm³ le haghaidh phlaicéabó, p-luach = 0.0008). Bhí an freagra antiviral ar tenofovir disoproxil marthanach trí 48 seachtaine (DAVG₄₈ bhí -0.57 log₁₀ cóipeanna/ml, bhí céatadán na n-othar le VEID-1 RNA faoi bhun 400 nó 50 cóip/ml cothrom le 41% agus 18 % faoi seach). D'fhorbair ochtar (2%) othar cóireáilte tenofovir disoproxil 245 mg an sóchán K65R laistigh den chéad 48 seachtaine.

Rinne an chéim staidéir ghníomhach rialaithe dall-dúbailte, GS-99-903, 144- seachtaine, measúnú ar éifeachtúlacht agus sábháilteacht tenofovir disoproxil 245 mg i gcoinne stavudine nuair a úsáidtear é i gcomhcheangal le lamivudine agus efavirenz in othair aosaigh ionfhabhtaithe le VEID-1 saonta chuig teiripe frith-aisvíreasach. Ba é meánáireamh bunlíne na gceall CD4 ná 279 ceall/mm³, b'ionann an meán-phlasma bunlíne VEID- RNA agus 4.91 cóipeanna log₁₀ /ml, bhí ionfhabhtú Siomptómach VEID-1 ag 19% d'othair agus bhí SEIF ag 18%. Rinneadh othair a shrathú trí chomhaireamh bunlíne VEID-1 RNA agus CD4. Bhí ualaí víreasacha bunlíne ag daichead-trí faoin gcéad d'othair > 100,000 cóip/ml agus bhí comhaireamh cealla CD4 < 200 ceall/ml ag 39%.

Le hintinn anailís a chóireáil (sonraí in easnamh agus aistriú i dteiripe frith-aisvíreasach (ART) a mheastar mar theip), ba é 80% agus 76% faoi seach líon na n-othar a raibh VEID-1 RNA orthu ná 400 cóip/ml agus 50 cóip/ml ag 48 seachtaine den chóireáil. sa lámh tenofovir disoproxil 245 mg, i gcomparáid le 84% agus 80% sa lámh stavudine. Ag 144 seachtaine, bhí comhréir na n-othar le VEID-1 RNA faoi bhun 400 cóip/ml agus 50 cóip/ml 71% agus 68% faoi seach sa lámh tenofovir disoproxil 245 mg, i gcomparáid le 64% agus 63% sa lámh stavudine.

Bhí an meánathrú ón mbunlíne le haghaidh comhaireamh VEID-1 RNA agus CD4 ag 48 seachtaine de chóireáil comhchosúil sa dá ghrúpa cóireála (-3.09 agus -3.09 log₁₀ cóipeanna/ml; +169 agus

167 cealla/mm³ sna grúpaí tenofovir disoproxil 245 mg agus stavudine, faoi seach). Ag 144 seachtaine cóireála, d'fhan an meánathrú ón mbunlíne comhchosúil sa dá ghrúpa cóireála (-3.07 agus -3.03 cóipeanna log₁₀ /ml; +263 agus +283 cealla/mm³ sna grúpaí tenofovir disoproxil 245 mg agus stavudine, faoi seach). Chonacthas freagairt chomhsheasmhach ar chóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg beag beann ar chomhaireamh bunlíne VEID-1 RNA agus CD4.

Tharla an sóchán K65R i gcéatadán beagán níos airde d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil ná sa ghrúpa rialaithe gníomhach (2.7% i gcomparáid le 0.7%). Tháinig frithsheasmhacht Efavirenz nó lamivudine roimh nó comhtharlú le forbairt K65R i ngach cás. Bhí VEID ag ocht n-othar a léirigh K65R sa ghéag tenofovir disoproxil 245 mg, tharla 7 gcinn díobh seo le linn na chéad 48 seachtaine den chóireáil agus an ceann deireanach le linn na seachtaine 96. Níor tugadh faoi deara aon fhorbairt eile K65R go dtí seachtain 144. D'fhorbair othar amháin sa ghéag tenofovir disoproxil ionadú K70E sa víreas. Ó na hanailísí géinitíopacha agus feinitíopacha araon, ní raibh aon fhianaise ar bhealaí eile friotaíochta in aghaidh tenofovir.

Sonraí a bhaineann le HBV

Gníomhaíocht frithvíreasach HBV in vitro: Rinneadh measúnú ar ghníomhaíocht frithvíreasach *in vitro* tenofovir in aghaidh HBV sa líne chill HepG2 2.2.15. Bhí na luachanna EC₅₀ do tenofovir sa raon 0.14 go 1.5 µmol/l, le luachanna CC₅₀ (tiúchan cíteatocsaineachta 50%) > 100 µmol/l.

Friotaíocht: Níor sainithníodh aon sócháin HBV a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil (féach Éifeachtúlacht agus sábháilteacht chliniciúil). I dtástálacha cille-bhunaithe, léirigh tréithchineálacha HBV a léirigh na sócháin rtV173L, rtL180M, agus rtM204I/V a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh lamivudine agus telbivudine go raibh claonadh i leith tenofovir idir 0.7- agus 3.4-huaire níos mó ná víreas de chineál fiáin. Léirigh tréithchineálacha HBV a léirigh na sócháin rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V agus rtM250V a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh entecavir so-ghabhálacht i leith tenofovir idir 0.6- agus 6.9-huaire níos mó ná an víreas fiáin. Léirigh tréithchineálacha HBV a léirigh na sócháin friotaíochta-bhaineann le adefovir rtA181V agus rtN236T go raibh siad so-ghabhálach i leith tenofovir idir 2.9- agus 10- huaire níos mó ná an víreas fiáin. D'fhan víris ina raibh an sóchán rtA181T so-ghabhálach do tenofovir le luachanna EC₅₀ 1.5-huaire níos mó ná an víreas fiáin.

Éifeachtúlacht chliniciúil agus sábháilteacht

Tá léiriú tairbhí tenofovir disoproxil i ngalar cúitithe agus díchúitithe bunaithe ar fhreagraí víreolaíocha, bithcheimiceacha agus séireolaíocha i ndaoine fásta a bhfuil HBeAg dearfach agus HBeAg diúltach heipitíteas ainsealach B acu. I measc na n-othar cóireáilte bhí iad siúd a bhí cóireáil-saonta, a raibh taithí acu ar-lamivudine, a raibh taithí acu ar adefovir dipivoxil agus othair a raibh sócháin friotaíochta lamivudine agus/nó adefovir dipivoxil orthu ag bunlíne. Léiríodh sochar freisin bunaithe ar fhreagraí histeolaíocha in othair chúitithe.

Taithí in othair a bhfuil galar ae cúitithe orthu ag 48 seachtaine (staidéir GS-US-174-0102 and GS-US-174-0103)

Léirítear torthaí 48 seachtaine ó dhá staidéar randamacha, céim 3 dall-dúbailte a dhéanann comparáid idir tenofovir disoproxil agus adefovir dipivoxil in othair aosacha a bhfuil galar ae cúitithe orthu i dTábla 3 thíos. Rinneadh staidéar GS-US-174-0103 in 266 othar HBeAg dhearfach (randamach agus cóireáilte) agus rinneadh staidéar GS-US-174-0102 in 375 othar (randamach agus cóireáilte) diúltach do HBeAg agus dearfach do HBeAb.

Sa dá staidéar seo bhí tenofovir disoproxil i bhfad níos fearr ná adefovir dipivoxil le haghaidh críochphointe éifeachtúlachta príomhúla na freagartha iomlán (sainmhínithe mar leibhéil HBV DNA < 400 cóip/ml agus feabhsú scóir necro-athlastach Knodell de 2 pointe ar a laghad gan dul in olcas i fiobróis Knodell). Bhain cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg freisin le cion i bhfad níos mó othar a raibh cóipeanna HBV DNA < 400 /ml orthu, i gcomparáid le cóireáil adefovir dipivoxil 10 mg. Bhain an dá chóireáil torthaí comhchosúla amach maidir le freagairt histeolaíoch (sainithe mar fheabhsú scóir necro-athlastach Knodell de 2 pointe ar a laghad gan dul in olcas i fiobróis Knodell) ag seachtain 48 (féach Tábla 3 thíos).

I staidéar GS-US-174-0103 bhí céatadán i bhfad níos mó othar sa ghrúpa tenofovir disoproxil ná sa ghrúpa adefovir dipivoxil tar éis ALT a normalú agus caillteanas HBsAg bainte amach acu ag seachtain 48 (féach Tábla 3 thíos).

Tábla 3: Paraiméadair éifeachtúlachta in othair chúitithe HBeAg diúltach agus HBeAg dearfach ag seachtain 48

	Staidéar 174-0102 (HBeAg diúltach)		Staidéar 174-0103 (HBeAg dearfach)	
Paraiméadar	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Comhlíonta freagairt (%)^a	71*	49.	67*	12.
Histeolaíocht Freagra histeolaíochta(%) ^b	72.	69.	74.	68.
Laghdú airmheánach HBV DNA ón mbunlíne ^c (log ₁₀ cóipeanna/ml)	-4.7*	-4.0.	-6.4*	-3.7.
HBV DNA (%) < 400 cóipeanna/ml (< 69 IU/ml)	93*	63.	76*	13.
ALT (%) Normalaithe ALT ^d	76.	77.	68*	54.
Séireolaíocht (%) HBeAg caillteanas/seirthonú	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg caillteanas/seirthonú	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-luach i gcoinne adefovir dipivoxil < 0.05.

^a Freagra iomlán a shainmhínítear mar leibhéil DNA HBV < 400 cóip / ml agus feabhsú scór necra-athleasach Knodell de 2 phointe ar a laghad gan dul in olcas i fiobróis Knodell.

^b Feabhsú scór necro-athlastach Knodell de 2 phointe ar a laghad gan dul in olcas i bhfiobróis Knodell.

^c Ní léiríonn an t-athrú airmheánach ó bhunlíne HBV DNA ach an difríocht idir bunlíne HBV DNA agus teorainn braite (LOD) na measúnachta.

^d Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar normalú ALT ach othair le ALT os cionn ULN ag an mbunlíne.

n/a = Ní bhaineann le hábhar.

Bhain Tenofovir disoproxil le cion i bhfad níos mó othar le HBV DNA do-bhraite (< 169 cóipeanna/ml [< 29 IU/ml]; teorainn chainníochtaithe mheasúnacht HBV Roche Cobas Taqman), i gcomparáid le adefovir dipivoxil (staidéar GS-US-174-0102; 91%, 56% and staidéar GS-US-174-0103; 69%, 9%), faoi seach.

Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil inchomparáide in othair núicléisíd-saonta (n = 51) agus núicléisíd-saonta (n = 375) agus in othair le gnáth-ALT (n = 21) agus ALT neamhghnácha (n = 405) ag bunlíne nuair a bhí staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103. comhcheangailte. Cuireadh cóireáil le lamivudine roimhe seo ag daichead-naoi de na 51 othar a raibh taithí acu ar -núicléasíde. D'éirigh le seachtó-trí faoin gcéad de na hothair a raibh taithí acu ar núicléasíd-agus 69% d'othair núicléasaigh-saonta freagairt iomlán ar chóireáil; Bhain 90% de na hothair a raibh taithí acu ar núicléasíde-agus 88% d'othair núicléasaigh-naí amach cosc HBV DNA < 400 cóip/ml. Bhain gach othar le gnáth-ALT ag an mbunlíne agus 88% d'othair le ALT neamhghnácha ag an mbunlíne cosc HBV DNA < 400 cóip/ml.

Taithí níos faide ná 48 seachtaine i staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103

I staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103, tar éis cóireáil dall-dúbailte a fháil ar feadh 48 seachtaine (ceachtar tenofovir disoproxil 245 mg nó adefovir dipivoxil 10 mg), rolladh othair anonn gan aon bhriseadh ar chóireáil chuig lipéad-oscail tenofovir disoproxil. I staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103, lean 77% agus 61% d'othair sa staidéar go 384 seachtaine,

faoi seach. Ag seachtainí 96, 144, 192, 240, 288 agus 384, coinníodh cosc víreasach, freagairtí bithcheimiceacha agus séireolaíocha le cóireáil leanúnach díoproxil tenofovir (féach Táblaí 4 agus 5 thíos).

Tábla 4: Paraiméadair éifeachtúlachta in othair chúitithe HBeAg diúltach le linn na seachtaine 96, 144, 192, 240, 288 agus 384 cóireáil lipéad-oscailte

	Staideár 174-0102 (HBeAg diúltach)											
Paraiméadar ^a	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Seachtain	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 cóipeanna/ml (< 69 IU/ml)	90.	87.	84.	83.	80.	74.	89.	88.	87.	84.	84.	76.
ALT (%) Normalaithe ALT ^d	72.	73.	67.	70.	68.	64.	68.	70.	77.	76.	74.	69.
Séireolaíocht (%) HBeAg caillteanas/ serotiontú	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 caillteanas/ serotiontú	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 Bunaithe ar algartam Meastóireachta Fadtéarmach (Anailís LTE) - Tá othair a scoir den staidéar ag am ar bith roimh sheachtain 384 mar gheall ar chríochofhointe sainithe prótacail, chomh maith leo siúd a chríochnaigh seachtain 384, san áireamh san ainmneoir.

^b 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dúbailte-dall agus lipéad-oscailte 48 seachtaine ina dhiaidh.

^c 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 48 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^d Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar normalú ALT ach othair le ALT os cionn ULN ag an mbunlíne.

^e 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine le lipéad-oscailte.

^f 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^g 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^h 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

ⁱ 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 192 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^j 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 192 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^k D'éirigh othar amháin sa ghrúpa seo HBsAg diúltach den chéad uair ag an gcuart 240 seachtaine agus bhí sé ar siúl sa staidéar tráth an scoite sonraí. Mar sin féin, deimhníodh caillteanas HBsAg an ábhair ag an gcuart ina dhiaidh sin.

^l 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 240 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^m 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 240 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

ⁿ Is éard atá sna figiúirí a chuirtear i láthair ná céatadáin charnacha bunaithe ar anailís Kaplan Meier gan sonraí a bailíodh tar éis emtricitabine a chur le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil (KM-TDF) a áireamh.

^o 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte.

^p 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

n/a = Ní bhaineann le hábhar.

Tábla 5: Paraiméadair éifeachtúlachta in othair chúitithe HBeAg dearfach le linn na seachtaine 96, 144, 192, 240, 288 agus 384 cóireáil lipéad-oscailte

Paraiméadar ^a	Staideár 174-0103 (HBeAg dearfach)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Seachtain	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 cóipeanna/ml (< 69 IU/ml)	76.	72.	68.	64.	61.	56.	74.	71.	72.	66.	65.	61.
ALT (%) Normalaithe ALT ^d	60.	55.	56.	46.	47.	47.	65.	61.	59.	56.	57.	56.
Séireolaíocht (%)												
HBsAg caillteanas/ serotiontú	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 caillteanas/ serotiontú	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 Bunaithe ar algartam Meastóireachta Fadtéarmach (Anailís LTE) - Tá othair a scoir den staidéar ag am ar bith roimh sheachtain 384 mar gheall ar chríochofhointe sainithe prótacail, chomh maith leo siúd a chríochnaigh seachtain 384, san áireamh san ainmneoir.

^b 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dúbailte-dall agus lipéad-oscailte 48 seachtaine ina dhiaidh.

^c 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 48 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^d Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar normalú ALT ach othair le ALT os cionn ULN ag an mbunlíne.

^e 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine le lipéad-oscailte.

^f 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^g Is éard atá sna figiúirí a chuirtear i láthair ná céatadáin charnacha bunaithe ar anailís Kaplan Meier lena n-áirítear sonraí a bailíodh tar éis emtricitabine a chur le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil (KM-ITT).

^h 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte.

ⁱ 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^j 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus 192 seachtaine le lipéad-oscailte.

^k 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 192 seachtaine lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^l Is céatadáin charnacha iad na figiúirí a chuirtear i láthair bunaithe ar anailís Kaplan Meier gan sonraí a bailíodh tar éis emtricitabine a chur le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil (KM-TDF) a áireamh.

^m 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus lipéad-oscailte 240 seachtaine ina dhiaidh.

ⁿ 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 240 seachtaine lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^o 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte.

^p 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

Bhí sonraí bonnlíne péireáilte agus sonraí bithóipse ae seachtaine 240 ar fáil d'othair 331/489 a d'fhan i staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103 ag seachtain 240 (féach Tábla 6 thíos). Ní raibh aon athrú nó feabhas ar fhiobróis ag nócha a cúig faoin gcéad (225/237) d'othair gan cirrhosis ag an mbunlíne agus 99% (93/94) d'othair a raibh cirrhosis ag an mbunlíne orthu (scór fiobróis Ishak). As na 94 othar a raibh cirrhosis orthu ag an mbunlíne (scór fiobróis Ishak: 5-6), ní raibh aon athrú ar scór fiobróis Ishak ag 26% (24) agus d'fhulaing 72% (68) cúlchéimniú cirrhosis faoi sheachtain 240 le laghdú ar scór fiobróis Ishak. ar a laghad 2 pointe.

Tábla 6: Freagra histeolaíoch (%) in ábhair chúitithe HBeAg diúltach agus HBeAg dearfach ag seachtain 240 i gcomparáid leis an mbunlíne

	Staidéar 174-0102 (HBeAg diúltach)		Staidéar 174-0103 (HBeAg dearfach)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Histological response ^{a,b} (%)	88. [130/148]	85. [63/74]	90. [63/70]	92. [36/39]

^a Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar histeolaíocht ach othair a raibh na sonraí bithóipse ae a bhí ar fáil acu (In easnamh = Eisithe) faoi sheachtain 240. Eisiatar freagra tar éis emtricitabine a chur leis (17 ábhar san iomlán sa dá staidéar).

^b Feabhsú scór necro-athlastach Knodell de 2 phointe ar a laghad gan dul in olcas i scór fiobróis Knodell.

^c 48 seachtaine tenofovir disoproxil dall dúbailte agus lipéad oscailte suas le 192 seachtaine ina dhiaidh.

^d 48 seachtain adefovir dipivoxildall dúbailte agus suas le 192 seachtaine lipéad oscailte tenofovir disoproxil.

Taithí in othair le comh-ionfhabhtú VEID agus taithí lamivúdine roimhe seo

I staidéar rialaithe randamach, dall-dúbailte 48-seachtaine, ar tenofovir disoproxil 245 mg in othair aosacha atá comh-fhabhtaithe le VEID-1 agus le heipitíteas B ainsealach a raibh taithí lamivúdine acu roimhe seo (staidéar ACTG 5127), ba iad na meánleibhéil séiream HBV DNA ag bunlíne in othair a ndearnadh randamacht orthu go dtí an ghéag tenofovir ná 9.45 log₁₀ cóipeanna/ml (n = 27). Bhain cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg le meánathrú ar séiream HBV DNA ón mbunlíne, sna hothair a raibh sonraí 48-seachtaine ina leith, de -5.74 log₁₀ cóipeanna/ml (n = 18). Ina theannta sin, bhí gnáth ALT ag 61% d'othair le linn na seachtaine 48.

Taithí in othair a bhfuil macasamhlú víreasach leanúnach acu (staidéar GS-US-174-0106)

Rinneadh éifeachtúlacht agus sábháilteacht tenofovir disoproxil 245 mg nó tenofovir disoproxil 245 mg móide 200 mg emtricitabine a mheas i staidéar randamach, dall-dúbailte (staidéar GS-US-174-0106), in othair HBeAg dearfach agus HBeAg a raibh aosach diúltach acu. víréimeas marthanach (HBV DNA ≥ 1,000 cóip/ml) agus adefovir dipivoxil 10 mg á fháil ar feadh níos mó ná 24 seachtaine. Ag an mbunlíne, rinneadh cóireáil le lamivudine roimhe seo ar 57% d'othair a ndearnadh randamacht orthu go tenofovir disoproxil i gcomparáid le 60% d'othair randamach chuig emtricitabine plus tenofovir disoproxil. Ar an iomlán ag seachtain 24, bhí 66% (35/53) d'othair le HBV DNA < 400 cóip/ml (< 69 IU/ml) i gcomparáid le 69% (36/52) d'othair ar cuireadh cóireáil orthu le emtricitabine móide tenofovir mar thoradh ar chóireáil le tenofovir disoproxil díphróxil (p = 0.672). Ina theannta sin bhí HBV DNA (< 169 cóip/ml [< 29 IU/ml]; do-bhraite ag 55% (29/53) d'othair ar cuireadh cóireáil orthu le tenofovir disoproxil; teorainn chainníochtaithe mheasúnacht HBV Roche Cobas TaqMan) i gcomparáid le 60% (31/52) othar ar cuireadh cóireáil orthu le emtricitabine móide tenofovir disoproxil (p = 0.504). Is deacair comparáidí idir grúpaí cóireála i ndiaidh seachtaine 24 a léirmhíniú ós rud é go raibh an rogha ag imscrúdaitheoirí cóireáil a dhianú chuig emtricitabine lipéad-oscailte móide tenofovir disoproxil. Tá staidéir fhad-téarmacha ar siúl chun tairbhe/riosca bithteiripe le emtricitabine plus tenofovir disoproxil in othair mhona-ionfhabhtaithe HBV a mheas.

Taithí in othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu ag 48 seachtaine (staidéar GS-US-174-0108) Is éard atá i Staidéar GS-US-174-0108 ná staidéar randamach, dall-dúbailte, rialaithe gníomhach a dhéanann meastóireacht ar shábháilteacht agus ar éifeachtúlacht tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabine móide tenofovir disoproxil (n = 45), agus entecavir (n = 22), in othair a bhfuil galar ae díchúitithe acu. Sa ghéag cóireála tenofovir disoproxil, bhí meánscore CPT de 7.2 ag othair, meánscore HBV DNA de 5.8 log₁₀cóip/ml agus meánscore ALT de 61 U/l ag an mbunlíne. Bhí ar a laghad 6 mhí de thaithí lamivúdine roimhe seo ag daichead-dó faoin géad (19/45) d'othair, bhí taithí adefovir dipivudine roimhe seo ag 20% (9/45) d'othair agus bhí lamivudine agus/nó adefovir ag 9 as 45 othar (20%) sócháin friotaíochta dipivoxil ag bunlíne. Cuireadh deireadh leis na críochphointí sábháilteachta comh-bhunaidh mar gheall ar theagmhas díobhálach agus deimhníodh méadú ar séiream creatinine ≥ 0.5 mg/dl nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg/dl.

In othair le scóir CPT ≤ 9 , bhain 74% (29/39) de tenofovir disoproxil, agus 94% (33/35) de ghrúpaí cóireála emtricitabine móide tenofovir disoproxil amach HBV DNA < 400 cóip/ml tar éis 48 seachtaine de chóireáil.

Ar an iomlán, tá na sonraí a fhaightear ón staidéar seo ró-theoranta chun aon chonclúidí cinntitheacha a bhaint amach maidir le comparáid a dhéanamh idir emtricitabine plus tenofovir disoproxil versus tenofovir disoproxil, (féach Tábla 7 thíos).

Tábla 7: Paraiméadair sábháilteachta agus éifeachtúlachta in othair dhíchúitithe ag seachtain 48

Paraiméadar	Staidéar 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg nó 1 mg) n = 22
Teip infhulaingteachta (scor buan den druga staidéir mar gheall ar AE a tháinig chun cinn le cóireáil) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Méadú deimhnithe ar creatinín séiream ≥ 0.5 mg/dl ón mbunlíne nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 cóipeanna/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Gnáth ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 laghdú pointe ar CPT ón mbunlíne n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Athrú meánach ón mbunlíne sa scór CPT	-0.8.	-0.9.	-1.3.
Athrú meánach ón mbunlíne sa scór MELD	-1.8.	-2.3.	-2.6.

^a p-luach ag déanamh comparáide idir na lámha comhcheangailte-tenofovir ina bhfuil an lámh *in aghaidh* an ghéag entecavir = 0.622,

^b p-luach ag déanamh comparáide idir na lámha comhcheangailte-tenofovir ina bhfuil an lámh *in aghaidh* an ghéag entecavir = 1.000.

Taithí níos faide ná 48 seachtaine i staidéar GS-US-174-0108

Ag baint úsáide as anailís neamhchríochnaitheach/lasc = teip, bhain 50% (21/42) de na hábhair a fuair tenofovir disoproxil, 76% (28/37) de na hábhair a fhaigheann emtricitabine móide tenofovir disoproxil agus 52% (11/21) de na hábhair a fuair entecavir HBV DNA < 400 cóip/ml ag seachtain 168.

Taithí in othair a bhfuil HBV lamivudine-frithsheasmhach orthu ag 240 seachtaine (staidéar GS-US-174-0121)

Rinneadh éifeachtúlacht agus sábháilteacht 245 mg tenofovir disoproxil a mheas i staidéar randamach, dall-dúbailte (GS-US-174-0121) in othair HBeAg dearfach agus HBeAg diúltach (n = 280) a bhfuil galar ae cúitithe orthu, víremia (HBV DNA $\geq 1,000$ IU/ml), agus fianaise ghéinitópach ar fhriotaíocht lamivúdine (rtM204I/V +/- rtL180M). Ní raibh sócháin friotaíochta bainteach le adefovir ag bunlíne ach ag cúigear. Rinneadh céad daichead a haon agus 139 ábhar aosach a randamach chuig lámh cóireála tenofovir disoproxil agus emtricitabine móide tenofovir disoproxil, faoi seach. Bhí déimeagrafaic bhunlíne comhchosúil idir an dá ghéag cóireála: Ag an mbunlíne, bhí 52.5% de na hábhair HBeAg diúltach, bhí 47.5% HBeAg dearfach, b'ionann meánleibhéal HBV DNA agus 6.5 log₁₀ cóipeanna/ml, agus ba é an meánleibhéal ALT ná 79 U/l, faoi seach.

Tar éis 240 seachtaine de chóireáil, bhí HBV DNA < 400 cóip/ml ag 117 de 141 ábhar (83%) a rinne randamach go tenofovir disoproxil, agus bhí normalú ALT ag 51 ábhar as 79 (65%). Tar éis 240 seachtaine de chóireáil le emtricitabine móide tenofovir disoproxil, bhí HBV DNA < 400 cóip/ml ag 115 ábhar as 139 (83%), agus bhí normalú ALT ag 59 ábhar as 83 (71%). I measc na n-ábhar HBeAg dearfach a randamacháíodh go tenofovir disoproxil, bhí caillteanas HBeAg i 16 de 65 ábhar (25%), agus bhain 8 de 65 ábhar (12%) sero-chomhshó frith-HBe le seachtain 240. Sna hábhair HBeAg dearfach a randamacháíodh go emtricitabine móide tenofovir disoproxil, bhain 13 ábhar as 68 (19%) caillteanas HBeAg, agus bhain 7 ábhar as 68 ábhar (10%) sero-chomhshó frith-HBe le seachtain 240. Bhain dhá ábhar randamach go tenofovir disoproxil caillteanas HBsAg faoi Sheachtain 240, ach níor bhain siad séirea-thiontú go frith-HBanna. Bhain cúig ábhar randamach chuig emtricitabine móide tenofovir disoproxil caillteanas HBsAg, agus d'fhulaing 2 de na 5 ábhar seo séirea-thiontú go frith-HBanna.

Friotaíocht chliniciúil

Rinne ceithre chéad fiche sé othar HBeAg diúltach (GS-US-174-0102, n = 250) agus HBeAg dearfach (GS-US-174-0103, n = 176) randamach ar dtús chuig cóireáil dall-dúbailte tenofovir déphroxil agus ansin aistrigh siad go dtí lipéad-oscailte rinneadh measúnú ar chóireáil tenofovir disoproxil le haghaidh athruithe géinitíopacha i bpolaiméaráis HBV ón mbunlíne. Measúnuithe géinitíopacha a rinneadh ar gach othar le HBV DNA > 400 cóipeanna/ml ag seachtain 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) agus 384 (n = 2) de tenofovir monateiripe disoproxil léirigh nach bhfuil aon sócháin a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil forbartha.

Rinne dhá chéad agus cúig othar déag HBeAg diúltach (GS-US-174-0102, n = 125) agus HBeAg dearfach (GS-US-174-0103, n=90) othair randamach ar dtús chuig cóireáil déipivoxil adefovir dall-dúbailte agus ansin d'athraigh siad go dtí lipéad-oscailte rinneadh cóireáil tenofovir disoproxil le haghaidh athruithe géinitíopacha i HBV polaiméaráis ón mbunlíne. Rinneadh meastóireachtaí géinitíopacha ar gach othar a bhfuil HBV DNA > 400 cóipeanna/ml orthu ag seachtain 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) agus 384 (n = 2) de tenofovir monateiripe disoproxil léirigh nach bhfuil aon sócháin a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil forbartha.

I staidéar GS-US-174-0108, fuair 45 othar (lena n-áirítear 9 othar le sócháin friotaíochta lamivudine agus/nó adefovir dipivoxil ag bunlíne) tenofovir disoproxil ar feadh suas le 168 seachtaine. Bhí sonraí géinitíopacha ó bhunlíne péireáilte agus ar aonróa cóireála HBV ar fáil do 6/8 othar le HBV DNA > 400 cóip/ml ag seachtain 48. Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo. Rinneadh anailís ghéinitíopach ar 5 ábhar sa tseachtain postála láimhe tenofovir disoproxil 48. Níor aimsíodh aon ionadaí aimínaigéad a bhaineann le friotaíocht tenofovir disoproxil in aon ábhar.

I staidéar GS-US-174-0121, fuair 141 othar a raibh ionadaí friotaíochta lamivudine acu ag an mbunlíne tenofovir disoproxil ar feadh suas le 240 seachtaine. Le chéile, bhí 4 othar a raibh taithí acu ar eipeasóid víréimeach (HBV DNA > 400 cóip/ml) ag an bpointe ama deiridh ar TDF. Ina measc, bhí sonraí seichimh ó bhunlíne péireáilte agus ar aonráidí cóireála HBV ar fáil do 2 as 4 othar. Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo.

I staidéar péidiatraiceach (GS-US-174-0115), fuair 52 othar (lena n-áirítear 6 othar le sócháin friotaíochta lamivudine ag an mbunlíne) tenofovir disoproxil dalláilte ar feadh suas le 72 seachtaine agus ansin d'athraigh 51/52 othar go tenofovir disoproxil lipéad oscailte (grúpa TDF-TDF). Rinneadh meastóireachtaí géinitíopacha ar gach othar laistigh den ghrúpa seo le HBV DNA > 400 cóipeanna/ml ag seachtain 48 (n = 6), seachtain 72 (n = 5), seachtain 96 (n = 4), seachtain 144 (n = 2), agus seachtain 192 (n = 3). Fuair caoga-ceathair othar (lena n-áirítear 2 othar le sócháin friotaíochta lamivudine ag an mbunlíne) cóireáil phlaicéabó dalláilte ar feadh 72 seachtaine, agus 52/54 othar ina dhiaidh sin le tenofovir disoproxil (grúpa PLB-TDF). Rinneadh meastóireachtaí géinitíopacha ar gach othar laistigh den ghrúpa seo le HBV DNA > 400 cóip/ml ag seachtain 96 (n = 17), seachtain 144

(n = 7), agus seachtain 192 (n = 8). Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo.

I staidéar pédiatraiceach (GS-US-174-0144), bhí sonraí géinitíopacha ó bhunlíne péireáilte agus ar aonráidí cóireála HBV ó othair a fuair tenofovir disoproxil dall ar fáil do 9 n-othar as 10 sa tseachtain 48 a raibh plasma HBV DNA acu > 400 cóipeanna/ mL. Sonraí géineitíopacha ó bhunlíne péireáilte agus ar chóireáil Aonraítear HBV ó othair a d'aistrigh go tenofovir disoproxil lipéad oscailte ó tenofovir disoproxil dalláilte (grúpa TDF-TDF) nó ó phlaicéabó (grúpa PLB-TDF) tar éis 48 seachtaine de chóireáil dalláilte ar a laghad a bheith ar fáil le haghaidh 12 as 16 othar ag an tseachtain 96, 4 as 6 othar sa tseachtain 144 agus 4 othar as 4 sa tseachtain 192 a raibh plasma HBV DNA acu > 400 cóip/ml. Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo faoi sheachtainí 48, 96, 144 nó 192.

Daonra pédiatrach

VEID-1: I staidéar GS-US-104-0321, cuireadh cóireáil ar 87 VEID-1 othar a raibh taithí acu ar-chóireáil 12 go < 18 bliain d'aois le tenofovir disoproxil (n = 45) nó phlaicéabó (n = 42) i gcomhar le córas cúla optamaithe (OBR) ar feadh 48 seachtaine. Mar gheall ar theorainneacha an staidéir, níor léiríodh tairbhe tenofovir disoproxil thar phlaicéabó bunaithe ar leibhéil plasma VEID-1 RNA ag seachtain 24. Mar sin féin, táthar ag súil le sochar don daonra ógánach bunaithe ar eachtarshuíomh sonraí aosach agus sonraí cógaschinéiteacha comparáideacha (féach cuid 5.2).

In othair a fuair chóireáil le tenofovir disoproxil nó phlaicéabó, ba é -1.004 agus -0.809 an meánscore don dromlach lumbach BMD Z-, agus ba é an meánscore BMD -corp – -0.866 agus -0.584, faoi seach, ag an mbunlíne. Ba iad na meánathruithe ag seachtain 48 (deireadh na céime dall-dúbailte) ná -0.215 agus -0.165 i score BMD Z an dromlach lumbach, agus -0.254 agus -0.179 i score iomlán coirp BMD Z-do na grúpaí tenofovir disoproxil agus phlaicéabó, faoi seach. Bhí an meánráta gnóthachain BMD níos lú sa ghrúpa tenofovir disoproxil i gcomparáid leis an ngrúpa phlaicéabó. Ag seachtain 48, bhí caillteanas suntasach BMD spine lumbar ag seisear ógánach sa ghrúpa tenofovir disoproxil agus ógánach amháin sa ghrúpa phlaicéabó (arna shainmhíniú mar chaillteanas > 4%). I measc 28 othar a fuair 96 seachtaine de chóireáil le tenofovir disoproxil, tháinig laghdú ar scóir BMD Z--0.341 don dromlach lumbach agus -0.458 don chorp iomlán.

I staidéar GS-US-104-0352, rinneadh randamacht ar 97 othar a raibh taithí-acu ar chóireáil 2 go < 12 bliana d'aois le cosc cobhsaí, víreolaíoch ar réimeanna ina bhfuil stavudine nó zidovudine chun an réimeas tenofovir disoproxil (n = 48) a chur in ionad stavudine nó zidovudine nó leanúint ar aghaidh (n = 49) ar feadh 48 seachtaine. Ag seachtain 48, bhí tiúchan VEID-1 RNA < 400 cóip/ml ag 83% d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 92% d'othair sa ghrúpa cóireála stavudine nó zidovudine. Bhí tionchar go príomha ar an difríocht i líon na n-othar a choinnigh < 400 cóip/ml ag seachtain 48 ag an líon níos airde scortha sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil. Nuair a fágadh sonraí a bhí in easnamh as an áireamh, bhí tiúchan VEID-1 RNA < 400 cóip/ml ag 91% d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 94% d'othair sa ghrúpa cóireála stavudine nó zidovudine < 400 cóip/ml sa tseachtain 48.

Tuairiscíodh laghduithe ar BMD in othair pédiatraiceacha. In othair a fuair chóireáil le tenofovir disoproxil, nó stavudine nó zidovudine, ba é an meánscore BMD Z- an dromlach lumbach ná -1.034 agus -0.498, agus ba é an meánscore BMD Z-corp – -0.471 agus -0.386, faoi seach, ag an mbunlíne. Ba iad na meánathruithe ag seachtain 48 (deireadh na céime randamaithe) ná 0.032 agus 0.087 sa spine lumbar BMD Z-score, agus -0.184 agus -0.027 i gcorp iomlán BMD Z-score do na grúpaí tenofovir disoproxil agus stavudine nó zidovudine, faoi seach. Bhí meánráta gnóthachain chnámh droma lumbar ag seachtain 48 cosúil leis idir an grúpa cóireála tenofovir disoproxil agus an grúpa cóireála stavudine nó zidovudine. Bhí gnóthachan cnámh comhlacht iomlán níos lú sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil i gcomparáid leis an ngrúpa cóireála stavudine nó zidovudine. Níor bhain caillteanas suntasach (> 4%) BMD spine lumbar le haon ábhar cóireáilte tenofovir disoproxil agus aon ábhar cóireáilte stavudine nó zidovudine le seachtain 48. Tháinig laghdú -0.012 ar scóir BMD Z-don dromlach lumbach agus faoi -0.338 don chorp iomlán sna 64 ábhar ar cuireadh cóireáil orthu le tenofovir disoproxil ar feadh 96 seachtaine. Níor coigeartaíodh scóir BMD Z-score i gcomhair airde agus meáchain.

I staidéar GS-US-104-0352, 8 as 89 othar pédiatraiceach (9.0%) faoi lé tenofovir disoproxil druga staidéir scortha de bharr teagmhais dhíobhálacha duánach. Bhí torthaí saotharlainne ag cúig ábhar (5.6%) a bhí comhsheasmhach go clínicíúil le feadánpaite duánach proximal, ar scoir 4 díobh teiripe tenofovir disoproxil (nochtadh airmheánach tenofovir disoproxil 331 seachtaine).

Heipitíteas ainsealach B: I staidéar GS-US-174-0115 106 othar HBeAg diúltach agus HBeAg dearfach d'aois 12 go < 18 mbliana le hionfhabhtú ainsealach HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ cóip/ml, séiream ardaithe ALT ($\geq 2 \times$ ULN) nó stair leibhéil ardaithe séiream ALT le 24 mí anuas] déileáladh le tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) nó phlaicéabó (n = 54) ar feadh 72 seachtaine. Caithfidh go raibh na hábhair naive i leith tenofovir disoproxil, ach d'fhéadfadh réimis bunaithe ar interferon a bheith faighte acu (> 6 mhí roimh an scagadh) nó aon disoproxil neamh-tenofovir eile ina raibh teiripe núcléisíd/núcléitíde frith-HBV ó bhéal (> 16 seachtaine roimh an scagadh). Ag seachtain 72, bhí HBV DNA < 400 cóipeanna/ml ag 88% (46/52) d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 0% (0/54) d'othair sa ghrúpa phlaicéabó. Bhí ALT normalaithe ag seachtó ceathair faoin gcéad (26/35) d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil ag seachtain 72 i gcomparáid le 31% (13/42) sa ghrúpa phlaicéabó. Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil inchomparáide in othair núcléisíd/núcléitíd-saonta (n = 20) agus le taithí núcléisíd/núcléitíd (n = 32), lena n-áirítear othair atá frithsheasmhach in aghaidh lamivudine (n = 6). Bhain nócha a cúig faoin gcéad de na hothair núcléisíd/núcléitíd-saonta, 84% de na hothair a raibh taithí núcléisíd/núcléitíd, agus 83% d'othair atá frithsheasmhach in aghaidh lamivudine amach HBV DNA < 400 cóipeanna/ml sa tseachtain 72. Bhí taithí lamivudine roimhe seo ag 31 de na 32 othar le taithí núcléisíd/núcléitíd. Ag seachtain 72, bhí 96% (27/28) d'othair imdhíon-ghníomhacha (HBV DNA $\geq 10^5$ cóip/ml, séiream ALT > 1.5 x ULN) sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 0% (0/32) d'othair sa bhí cóipeanna HBV DNA < 400 /ml ag an ngrúpa phlaicéabó. Bhí gnáth-ALT ag seachtó cúig faoin gcéad (21/28) de na hothair imdhíonachta-ghníomhacha sa ghrúpa tenofovir disoproxil ag seachtaine 72 i gcomparáid le 34% (11/32) sa ghrúpa phlaicéabó.

Tar éis 72 seachtaine de chóireáil randamach dalláilte, d'fhéadfadh gach duine is ábhar do chóireáil tenofovir disoproxil lipéad oscailte suas go seachtain 192. Tar éis seachtaine 72, coinníodh faoi chois víreolaíoch dóibh siúd a fhaigheann tenofovir disoproxil dé-dall agus tenofovir disoproxil lipéad oscailte (grúpa TDF-TDF): bhí HBV DNA < 400 ag 86.5% (45/52) de na hábhair sa ghrúpa TDF-TDF cóipeanna/ml ag seachtain 192. I measc na n-ábhar a fuair phlaicéabó le linn na tréimhse dall dúbailte, d'ardaigh céatadán na n-ábhar le HBV DNA < 400 cóip/mL go mór tar éis dóibh tosú ar chóireáil le lipéad oscailte TDF (grúpa PLB-TDF): 74.1% (40/54) de na hábhair sa ghrúpa PLB-TDF bhí HBV DNA < 400 cóip/ml ag seachtain 192. Bhí comhréir na n-ábhar le normalú ALT ag seachtain 192 sa ghrúpa TDF-TDF 75.8% (25/33) ina measc siúd a bhí HBeAg dearfach ag an mbunlíne agus 100.0% (2 ábhar as 2 ábhar) ina measc siúd a bhí HBeAg diúltach ag an mbunlíne. D'fhulaing céatadán chosúla na n-ábhar sna grúpaí TDF-TDF agus PLB-TDF (37.5% agus 41.7%, faoi seach) séiream-thiontú go frith-HBe i rith na seachtaine 192.

Tá achoimre i dTábla 8 ar shonraí Dhlúis Mhianraí Chnámh (BMD) ó Staidéar GS-US-174-0115:

Tábla 8: Meastóireacht ar Dhlúis Mhianraí Cnámh ag an mBunlíne, Seachtain 72 agus 192

	Bunlíne		Seachtain 72		Seachtain 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Meán Z-scór ^a BMD an dromlach lumbach (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)
Meánathrú an dromlach lumbach ó scór bunlíne Z-scór ^a BMD	NA	NA	-0.06. (0.320)	0.10. (0.378)	0.02. (0.548)	-0.10. (0.543)
Meán coirp iomlán Z-scór ^a BMD	-0.19. (1.110)	-0.23 (0.859)	-0.36. (1.077)	-0.12 (0.916)	-0.38 (0.934)	-0.42. (0.942)

	Bunlíne		Seachtain 72		Seachtain 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Meánathrú an coirp iomlán ó scór bunlíne Z-scóir ^a BMD	NA	NA	-0.16 (0.355)	0.09. (0.349)	-0.16. (0.521)	-0.19. (0.504)
BMD dromlach lumbach le laghdú 6% ar a laghad ^b	NA	NA	1.9% (1 suibíacht)	0%	3.8% (2 suibíacht)	3.7% (2 suibíacht)
BMD coirp iomlán le laghdú 6% ar a laghad ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1.9% (1 suibíacht)
Méan BMD an dromlach lumbach le méadú %	NA	NA	5.14%	8.08%	10.05%	11.21%
Méan BMD coirp iomlán le méadú %	NA	NA	3.07%	5.39%	6.09%	7.22%

NA = Ní bhaineann le hábhar

^a BMD Z-scóir nach bhfuil coigeartaithe le haghaidh airde agus meáchain

^b críochphointe sábháilteachta príomhúil i rith na seachtaine 72

I staidéar GS-US-174-0144, rinneadh cóireáil ar 89 othar HBeAg-diúltacha agus -dearfach idir 2 go < 12 bliana d'aois le heipitíteas B ainsealach le tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg suas go dtí dáileog uasta 245 mg (n = 60) nó phlaiceábó (n = 29) uair amháin sa lá ar feadh 48 seachtain. Caithfidh na hábhair a bheith naíve i tenofovir disoproxil, le HBV DNA > 10⁵ cóip/mL (~ 4.2 log₁₀ IU/mL) agus ALT > 1.5 × uasteorainn na gnáth (ULN) ag an scagadh. Ag Seachtain 48, bhí HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/mL) ag 77% (46 de 60) d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 7% (2 as 29) d'othair sa ghrúpa phlaiceábó. Bhí normalú ALT ag seasca sé faoin gcéad (38 as 58) d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil ag seachtain 48 i gcomparáid le 15% (4 as 27) sa ghrúpa phlaiceábó. Bhain fiche cúig faoin gcéad (14 as 56) d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil agus 24% (7 de 29) d'othair sa ghrúpa phlaiceábó séirea-thiontú HBeAg amach ag Seachtain 48.

Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil inchomparáide in ábhair cóireála-naíve agus a raibh taithí acu ar chóireáil le 76% (38/50) de chóireáil-saonta agus 80% (8/10) de na hábhair a raibh taithí acu ar chóireáil ag baint amach HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/ml) ag Seachtain 48.

Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil cosúil freisin in ábhair a bhí HBeAg-diúltach i gcomparáid leo siúd a bhí HBeAg-dearfach ag an mbunlíne le 77% (43/56) HBeAg-dearfach agus 75.0% (3/4) HBeAg-diúltach ábhair a bhaint amach HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/mL) ag Seachtain 48. Bhí dáileadh na géinitíopaí HBV ag an mbunlíne comhchosúil idir na grúpaí TDF agus Placebo. Géinitíopaí C (43.8%) nó D (41.6%) a bhí i bhformhór na n-ábhar le minicíocht níos ísle agus comhchosúil de ghéinitíopaí A agus B (6.7% an ceann). Ní raibh ach ábhar amháin randamach chuig an ngrúpa TDF ná géinitíopa E ag bunlíne. Go ginearálta, bhí freagraí cóireála ar tenofovir disoproxil cosúil le géinitíopaí A, B, C agus E [75-100% de na hábhair a baineadh amach HBV DNA < 400 cóip / mL (69 IU / mL) ag Seachtain 48] le ráta freagartha níos ísle i ábhair a bhfuil ionfhabhtú géinitíopa D orthu (55%).

Tar éis 48 seachtaine ar a laghad de chóireáil randamach dallta, d'fhéadfadh gach duine is ábhar do chóireáil tenofovir disoproxil lipéad oscailte suas go seachtain 192. Tar éis seachtaine 48, coinníodh faoi chois víreolaíoch dóibh siúd a fhaigheann tenofovir disoproxil dé-dall agus tenofovir disoproxil lipéad oscailte (grúpa TDF-TDF): bhí HBV DNA < 400 ag 83.3% (50/60) de na hábhair sa ghrúpa TDF-TDF cóipeanna/mL (69 IU/ml) ag seachtain 192. I measc na n-ábhar a fuair phlaiceábó le linn na tréimhse dall dubailte, d'ardaigh céatadán na n-ábhar le HBV DNA < 400 cóip/mL go mór tar éis cóireáil a fháil le lipéad oscailte TDF (grúpa PLB-TDF): 62.1% (18/29) de bhí HBV DNA < 400 cóip/mL ag na hábhair sa ghrúpa PLB-TDF ag seachtain 192. Ba é 79.3% agus 59.3%, faoi seach, (bunaithe ar chritéir lárnacha saotharlainne) comhréir na n-ábhar a raibh normalú ALT orthu ag

seachtain 192 sna grúpaí TDF-TDF agus PLB-TDF. Bhí taithí ag céatadáin chosúla na n-ábhar sna grúpaí TDF-TDF agus PLB-TDF (33.9% agus 34.5%, faoi seach) ar sheir-chomhshó HBeAg i rith na seachtaine 192. Ní raibh taithí ag aon ábhar i gceachtar den dá ghrúpa cóireála ar sheirthiontú HBsAg i rith na seachtaine 192. Coinníodh rátaí freagartha cóireála ar tenofovir disoproxil ag seachtaine 192 do gach géinitíopa A, B agus C (80-100%) sa ghrúpa TDF-TDF. Ag seachtain 192 tá ráta freagartha níos ísle fós le sonrú in ábhair a bhfuil ionfhabhtú géinitíopa D orthu (77%) ach le feabhas i gcomparáid le torthaí 48 seachtaine (55%).

Tá achoimre i dTábla 9 ar shonraí Dlúis Mhianraí Chnámh (BMD) ó Staidéar GS-US-174-0144:

Tábla 9: Meastóireacht ar Dhlúis Mhianraí Cnámh ag Bunlíne, Seachtain 48 agus Seachtain 192

	Bunlíne		Seachtain 48		Seachtain 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Méan Z-scór BMD an dromlach lumbach	-0.08. (1.044)	-0.31. (1.200)	-0.09. (1.056)	-0.16. (1.213)	-0.20. (1.032)	-0.38. (1.344)
Athrú an dromlach lumbach (SD) ón Z-scór BMD bunlíne	NA	NA	-0.03. (0.464)	0.23. (0.409)	-0.15. (0.661)	0.21. (0.812)
Méan Z-scór BMD an coirp iomlán	-0.46. (1.113)	-0.34. (1.468)	-0.57. (0.978)	-0.05. (1.360)	-0.56. (1.082)	-0.31. (1.418)
Athrú an coirp iomlán (SD) ón Z-scór BMD bunlíne	NA	NA	-0.18. (0.514)	0.26. (0.516)	-0.18. (1.020)	0.38. (0.934)
Teagmhas carnach $\geq 4\%$ laghdú ón mbunlíne i BMD ^a an dromlach lumbach	NA	NA	18.3%	6.9%	18.3%	6.9%
Teagmhas carnach $\geq 4\%$ laghdú ón mbunlíne i BMD ^a an coirp iomlán	NA	NA	6.7%	0%	6.7%	0%
Méan BMD an dromlach lumbach le méadú %	NA	NA	3.9%	7.6%	19.2%	26.1%
Méan BMD coirp iomlán le méadú %	NA	NA	4.6%	8.7%	23.7%	27.7%

NA = Ní bhaineann le hábhar

a Ní raibh laghduithe $\geq 4\%$ BMD ag aon ábhar breise tar éis seachtaine 48

Tá an oibleagáid curtha siar ag an nGníomhaireacht Leigheasra Eorpach chun torthaí staidéar le Viread a chur isteach i bhfothacar amháin nó níos mó den daonra péidiatraiceach i VEID agus i heipitíteas B ainsealach (féach cuid 4.2 le haghaidh faisnéise ar úsáid phéidiatraiceach).

5.2 Airíonna cógaschinéiteacha

Is táirge eistir intuaslagtha in uisce é tenofovir disoproxil a thiontaítear go tapa in vivo go tenofovir agus formaildeád.

Déantar tenofovir a thiontú go hioncheallach go tenofovir monafosfáit agus chuig an gcomhpháirt gníomhach, tenofovir défosfáit.

Ionsú

Tar éis tenofovir disoproxil a thabhairt ó bhéal d'othair atá ionfhabhtaithe le VEID, déantar tenofovir disoproxil a ionsú go tapa agus a thiontú go tenofovir. Mar thoradh ar dáileoga iolracha de tenofovir

disoproxil a riaradh le béile d'othair a raibh ionfhabhtú VEID orthu bhí meánluachanna (%CV) tenofovir C_{uas} , AUC, agus C_{ios} de 326 (36.6%) ng/ml, 3,324 (41.2%) ng·h/ml agus 64.4 (39.4%) ng/ml, faoi seach. Breathnaítear uastiúchan tenofovir i séiream laistigh d'uair an chloig tar éis an dáileog a dhéanamh sa stát troscadh agus laistigh de dhá uair an chloig nuair a thógtar iad le bia. Bhí bith-infhaighteacht béil tenofovir ó tenofovir disoproxil in othair troscadh thart ar 25%. Chuir riarachán tenofovir disoproxil le béile ard-saill leis an mbith-infhaighteacht ó bhéal, le méadú thart ar 40% ar tenofovir AUC agus C_{uas} thart ar 14%. Tar éis an chéad dáileog de tenofovir disoproxil in othair chothaithe, bhí an C_{uas} airmheánach i séiream sa raon ó 213 go 375 ng/ml. Mar sin féin, ní raibh tionchar suntasach ag riarachán tenofovir disoproxil le béile éadrom ar chógaschinéitic tenofovir.

Dáileachán

Tar éis riarachán infhéitheach, measadh go raibh méid seasta dáileadh tenofovir thart ar 800 ml/kg. Tar éis tenofovir disoproxil a riaradh ó bhéal, déantar tenofovir a dháileadh ar an chuid is mó de na fiócháin leis na tiúchain is airde a tharlaíonn sna duáin, san ae agus san ábhar intestinal (staidéir réamhchliniciúla). Bhí an ceangal próitéine *in vitro* de tenofovir le próitéin plasma nó séiream níos lú ná 0.7 agus 7.2%, faoi seach, thar raon tiúchana tenofovir 0.01 go 25 µg/ml.

Bithchlaochlú

Chinn staidéir *in vitro* nach foshraitheanna do na heinsímí CYP450 iad tenofovir disoproxil ná tenofovir. Ina theannta sin, ag tiúchan i bhfad níos airde (thart ar 300-huaire) ná iad siúd a breathnaíodh *in vivo*, níor chuir tenofovir bac ar mheitibileacht *in vitro* drugaí arna idirghabháil ag aon cheann de na mór-isfhoirmeacha CYP450 daonna a bhfuil baint acu le bith-athrú ar dhruaí (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, nó CYP1A1/2). Ní raibh aon éifeacht ag tenofovir disoproxil ag tiúchan de 100 µmol/l ar aon cheann de na isoforms CYP450, ach amháin CYP1A1/2, áit ar breathnaíodh laghdú beag (6%) ach suntasach go staitistiúil i meitibileacht foshraith CYP1A1/2. Bunaithe ar na sonraí seo, ní dócha go dtarlódh idirghníomhaíochtaí suntasacha cliniúla a bhaineann le tenofovir disoproxil agus táirgí míochaine arna meitibiliú ag CYP450.

Díbirt

Déantar Tenofovir a eisfhearadh go príomha ag an duán trí scagachán agus trí chóras gníomhach iompair feadánacha agus eisfhearadh thart ar 70-80% den dáileog gan athrú i bhfual tar éis riarachán infhéitheach. Meastar gur thart ar 230 ml/h/kg an imréiteach iomlán (thart ar 300 ml/nóim). Meastar go bhfuil imréiteach duánach thart ar 160 ml/h/kg (thart ar 210 ml/nóim), atá os cionn an ráta scagacháin glomarúlach. Léiríonn sé seo go bhfuil an tál feadánacha gníomhach mar chuid thábhachtach de dhíchur tenofovir. Tar éis riarachán béil is é leathré teirminéil tenofovir ná 12 go 18 uair an chloig.

Tá sé bunaithe ag staidéir an conair maidir le secretion feadánach gníomhach tenofovir le bheith sní isteach isteach sa chill tubule cóngarach ag iompróirí anian daonna orgánach (hoAT) 1 agus 3 agus eisilteach isteach sa fual ag an próitéin ildruaí frithseasmhach 4 (MRP 4).

Líneacht/neamhlíneacht

Bhí cógas-chinéitici tenofovir neamhspleách ar dháileog tenofovir disoproxil thar an raon dáileoige 75 go 600 mg agus ní raibh tionchar ag dáileogacht arís agus arís eile ar aon leibhéal dáileoige orthu.

Inscne

Ní léiríonn sonraí teoranta ar chógaschinéitic tenofovir i measc na mban aon éifeacht mhór inscne.

Eitneachas

Ní dhearnadh staidéar sonrach ar chógaschinéitic i ngrúpaí eitneacha éagsúla.

Daonra péidiatrach

VEID-1: Rinneadh measúnú ar chógaschinéitic stát-seasta de tenofovir in othair ionfhabhtaithe 8 VEID-1 déagóirí (idir 12 go < 18 bliana) le meáchan coirp ≥ 35 kg agus i 23 VEID-1 leanaí ionfhabhtaithe idir 2 go < 12 bliana (féach Tábla 10 thíos). Bhí an nochtadh tenofovir a baineadh amach sna hothair phéidiatraiceacha seo a fhaigheann dáileoga laethúla béil de tenofovir disoproxil 245 mg nó 6.5 mg/kg meáchan coirp tenofovir disoproxil suas go huas-dáileog 245 mg cosúil le

risíochtaí a baineadh amach i ndaoine fásta a fhaigheann dáileoga-laethúla de tenofovir disoproxil 245 mg.

Tábla 10: Meánpharaiméadair chógaschinéiteach tenofovir ($\pm$ SD) de réir aoisghrúpaí d'othair péidiatraiceacha

Dáileog agus foirmiú	245 mg taibléad scannán-braite 12 go < 18 bliain (n = 8)	6.5 mg/kg gráinníní 2 go < 12 bliain (n = 23)
C _{uas} (µg/ml)	0.38 $\pm$ 0.13	0.24 $\pm$ 0.13
AUC _{tau} (µg·h/ml)	3.39 $\pm$ 1.22	2.59 $\pm$ 1.06

Heipitíteas ainsealach B: Bhí nochtadh tenofovir ar staid-sheasta seasta in othair ógánaigh ionfhabhtaithe HBV (12 go < 18 bliain d'aois) a fuair dáileog laethúil béil de tenofovir disoproxil 245 mg cosúil leis na risíochtaí a baineadh amach i ndaoine fásta a fuair dáileoga-laethúla de tenofovir disoproxil 245 mg.

Bhí nochtadh tenofovir in othair péidiatraiceacha ionfhabhtaithe HBV idir 2 agus < 12 bhliain d'aois a fuair dáileog laethúil béil de tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg de mheáchan coirp (taibléad nó gráinníní) suas go huas-dáileog 245 mg cosúil leis na risíochtaí a baineadh amach i VEID- 1 othar péidiatraiceach ionfhabhtaithe 2 go < 12 bhliain d'aois a fhaigheann dáileog uair amháin sa lá de tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg suas go dtí uas-dáileog tenofovir disoproxil 245 mg.

Ní dhearnadh staidéir chógaschinéiteach ar leanaí faoi 2 bliana.

Lagú duánach

Socraíodh paraiméadair chógaschinéiteach tenofovir tar éis dáileog amháin de tenofovir disoproxil 245 mg go 40 othair aosaigh ionfhabhtaithe neamh-VEID, neamh-HBV a bhfuil céimeanna éagsúla lagú duánach acu arna sainiú de réir imréiteach creatinine bunlíne (CrCl) (gnáthfheidhm duánach nuair a bhíonn CrCl á riaradh > 80 ml/nóim; éadrom le CrCl = 50-79 ml/nóim; measartha le CrCl = 30-49 ml/nóim agus dian le CrCl = 10-29 ml/nóim). I gcomparáid le hothair a bhfuil gnáthfheidhm duánach acu, mhéadaigh meánnochtadh tenofovir (% CV) ó 2,185 (12%) ng·h/ml in ábhair le CrCl > 80 ml/nóim go 3,064 (30%) ng·h/ml faoi seach, 6,009 (42%) ng·h/ml agus 15,985 (45%) ng·h/ml in othair a bhfuil lagú duánach éadrom, measartha agus trom orthu.

Ní dhearnadh staidéar ar chógaschinéitic tenofovir in othair aosacha neamh-haemod-scagdhéalaithe a bhfuil imréiteach creatinine < 10 ml/nóim acu agus in othair a bhfuil ESRD á mbainistiú ag peritoneal nó cineálacha eile scagdhéalaithe.

Níl staidéar déanta ar chógaschinéitic tenofovir in othair péidiatraiceacha le lagú duánach. Níl aon sonraí ar fáil chun moltaí dáileoige a dhéanamh (féach cuid 4.2 agus 4.4).

Lagú heptach

Tugadh dáileog amháin 245 mg de tenofovir disoproxil d'othair aosaigh neamh-VEID, neamh-HBV le leibhéil éagsúla lagaithe hepatic arna sainiú de réir aicmiú Child-Pugh-Turcotte (CPT). Níor athraíodh cógas-chinéitic Tenofovir go mór in ábhair le lagú hepatic, rud a thugann le tuiscint nach bhfuil gá le haon choigeartú dáileog sna hábhair seo. Ba iad na meánluachanna (% CV) tenofovir C_{uas} agus AUC_{0-∞} ná 223 (34.8%) ng/ml agus 2,050 (50.8%) ng·h/ml, faoi seach, i ngnáthábhair i gcomparáid le 289 (46.0%) ng/ml agus 2,310 (43.5%) ng·h/ml in ábhair le lagú heptach measartha, agus 305 (24.8%) ng/ml agus 2,740 (44.0%) ng·h/ml in ábhair le lagú heptach trom.

Cógaschinéitic ioncheallach

I gcealla mona-núicléacha fola forimeallacha daonna neamh-iomadúla (PBMCanna) fuarthas go raibh leathré na défhosfáit tenofovir thart ar 50 uair an chloig, ach fuarthas go raibh leathré na PBMCanna spreagtha fiteamagglutinin thart ar 10 uair an chloig.

5.3 Sonraí sábháilteachta réamhchliniciúla

Ní léiríonn staidéir chógaseolaíochta sábháilteachta neamhchliniciúla aon ghuais speisialta do dhaoine. I measc na dtorthaí i staidéir ar thocsaineacht ildháileog i bhfrancaigh, madraí agus mhoncaí ag leibhéil nochta atá níos mó ná nó cothrom le leibhéil nochta cliniciúla agus a d'fhéadfadh a bheith ábhartha d'úsáid chliniciúil tá tocsaineacht duánach agus cnámh agus laghdú ar thiúchan fosfáite séiream. Rinneadh diagnóis ar thocsaineacht chnámh mar osteomalacia (moncaí) agus dlús mianraí cnámh laghdaithe (BMD) (francaigh agus madraí). Tharla an tocsaineacht chnámh i bhfrancaigh agus i madraí fásta óga ag nochtadh ≥ 5 -oiread an nochta in othair péidiatraiceacha nó aosacha; tharla tocsaineacht chnámh i mhoncaí ionfhabhtaithe óga ag neamhchosaintí an-ard tar éis dosing subcutaneous (≥ 40 -huairé-an nochta in othair). Léirigh torthaí sna staidéir ar francach agus moncaí go raibh laghdú a bhaineann le substaintí ar ionsú intestinal fosfáit agus laghdú tánaisteach féideartha ar BMD.

Léirigh staidéir ghéineatocsaineachta torthaí dearfacha sa mheasúnacht linfóma *in vitro* luiche, torthaí comhchiallacha i gceann de na tréithchineálacha a úsáideadh i dtástáil Ames, agus torthaí laga dearfacha i dtástáil UDS i heipitocítí francach príomhúil. Mar sin féin, bhí sé diúltach i measúnú *in vivo* micreanúicléas smeara luiche.

Níor léirigh staidéir charcanaigineachta béil i bhfrancaigh agus luchá ach minicíocht íseal siadaí duodenal ag dáileog an-ard i luchá. Ní dócha go mbeidh na tumáil seo ábhartha do dhaoine.

Níor léirigh staidéir atáirgthe i bhfrancaigh agus coiníní aon tionchar ar pharaiméadair cúplála, torthúlachta, toirchis nó féatais. Mar sin féin, laghdaigh tenofovir disoproxil an t-innéacs inmharthanachta agus meáchan na laonna i staidéir ar thocsaineacht peri-iarbhireithe ag dáileoga tocsaineacha máthar.

Measúnú riosca don chomhshaoil (MRC)

Tá an tsustaint ghníomhach tenofovir disoproxil agus a phríomhtháirgí claochlaithe marthanacha sa chomhshaoil.

6. SONRAÍ CÓGASÍOCHTA

6.1 Liosta de na támháin

Croí táibléad

Sódiam Croscarmellose

Monaihiodráit lachtós

Stéarait maignéisiam (E572)

Ceallalós micreacriostalach (E460)

Stáirse réamh-ghéillínithe

Scannán braite

Trí-aicéatáit ghliocról (E1518)

Hipromelós (E464)

Monaihiodráit lachtós

Dé-ocsaíd tíotáiniam (E171)

6.2 Neamh-chomhoiriúnachtaí

Ní bhaineann le hábhar.

6.3 Seilfré

3 bliain.

6.4 Réamhchúraimí stórála ar leith

Ní éilíonn an táirge íocshláinte seo aon choinníollacha stórála speisialta.

6.5 Nádúr agus ábhar an choimeádáin

Buidéal poileitiléin ard-dlúis (HDPE) le dúnadh polapróipiléine leanbh-dhíonach ina bhfuil 30 táibléad scannán-bhrataithe agus trísiccant glóthach shilice.

Tá na méideanna pacáiste seo a leanas ar fáil: cartáin sheachtracha ina bhfuil 1 bhuidéal de 30 táibléad scannán-bhrataithe agus cartáin sheachtracha ina bhfuil 90 (3 buidéal as 30) táibléad scannán-bhrataithe. Ní féidir gach méid paicéid a chur ar an margadh.

6.6 Réamhchúraimí stórála ar leith

Ba chóir aon táirge íocshláinte nó ábhar dramhaíola nár úsáideadh a dhiúscairt de réir na riachtanas áitiúil.

7. SEALBHÓIR AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
Contae Corcaí, T45 DP77
Éire

8. UIMHIR/UIMHREACHA AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

AE/1/01/200/006
AE/1/01/200/007

9. DÁTA AN CHÉAD ÚDARAITHE/ATHNUACHAN AN ÚDARAITHE

Dáta an chéad údaraithe: 5 Feabhra 2002
Dáta an athnuachana is déanaí: 14 Nollaig 2011

10. DÁTA ATHBHREITHNITHE AN TÉACS

Tá faisnéis mhionsonraithe ar fáil ar shuíomh gréasáin na Gníomhaireachta Leigheasra Eorpaí
<http://www.ema.europa.eu>

1. AINM AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE

Viread 204 mg táibléad-scannán-brataithe

2. COMHDHÉANAMH CÁILÍOCHTÚIL AGUS CAINNÍOCHTÚIL

Tá 204 mg de tenofovir disoproxil ag gach táibléad scannán-brataithe (mar fumaráit).

Támhán a bhfuil éifeacht aitheanta aige nó acu

Tá 130 mg lachtós (mar monaihiodráit) i ngach táibléad.

Faoi choinne liosta iomlán de na támháin, féach roinn 6.1.

3. FOIRM CHÓGAISÍOCHTA

Táibléad scannán-braite (táibléad).

Táibléid bhána, cruth-capsúl, scannán-braite, toisí 15.4 mm x 7.3 mm, díbhogtha ar thaobh amháin le “GSI” agus ar an taobh eile le “250”.

4. SONRAÍ CLINICIÚLA

4.1 Tásca teiripeacha

Ionfabhtú HIV-1

Léirítear táibléid Viread 204 mg scannán-braite i gcomhar le táirgí íocshláinte frith-aisvíreasach eile chun cóireáil a dhéanamh ar othair phéidiatraiceacha ionfhabhtaithe VEID-1, le friotaíocht NRTI nó tocsaineachtaí a chuireann bac ar ghníomhairí chéad líne a úsáid, idir 6 go 12 bhliain d'aois a mheá ó 28 kg go níos lú ná 35 kg.

Ba cheart go mbeadh rogha Viread chun cóireáil a dhéanamh ar othair a bhfuil taithí frith-aisvíreasacha acu le hionfhabhtú VEID-1 bunaithe ar thástáil friotaíochta víreasach aonair agus/nó ar stair chóireála othar.

Ionfabhtú Heipitíteas B

Léirítear táibléid Viread 204 mg scannán-braite chun cóireáil a dhéanamh ar heipitíteas B ainsealach in othair phéidiatraiceacha idir 6 < 12 bhliain d'aois a mheá ó 28 kg go níos lú ná 35 kg, le:

- galar ae cúitithe agus fianaise ar ghalar imdhíonachta gníomhach, i.e. macasamhlú víreasach gníomhach agus leibhéil séiream ALT ardaithe go leanúnach nó fianaise histeolaíoch ar athlasadh agus/nó fiobrós idir measartha agus tromchúiseach. Maidir leis an gcinneadh cóireáil a thionscnamh in othair phéidiatraiceacha, féach ailt 4.2, 4.4, 4.8 agus 5.1.

4.2 Poseolaíocht agus modh tabhartha

Ba chóir go gcuirfeadh dochtúir a bhfuil taithí aige ar bhainistiú ionfhabhtú VEID agus/nó cóireáil heipitíteas B ainsealach tús le teiripe.

Poseolaíocht

HIV-1 agus Heipitíteas Ainsealach B

Is é an dáileog a mholtar chun cóireáil a dhéanamh ar ionfhabhtú VEID-1 agus heipitíteas B ainsealach in othair phéidiatraiceacha idir 6 go < 12 bhliain d'aois a bhfuil meáchan 28 kg go < 35 kg acu atá in

ann táibléid scannán-briate a shlogadh ná táibléad 204 mg amháin nuair a thógtar ó bhéal é ó bhéal le bia.

Féach na hAchoimrí ar Shaintréithe Táirge le haghaidh táibléad Viread 123 mg agus 163 mg scannán-brataithe chun cóireáil a dhéanamh ar ionfhabhtú VEID-1 agus heipitíteas B ainsealach in othair phéidiatraiceacha idir 6 agus < 12 bhliain d'aois ag meáchan 17 kg go < 22 kg agus 22 kg go < 28 kg, faoi seach.

Tá Viread ar fáil freisin mar gráinníní 33 mg/g le húsáid i gcóireáil ionfhabhtú VEID-1 agus heipitíteas ainsealach B in othair phéidiatraiceacha idir 2 go < 12 bliain d'aois a bhfuil meáchan < 17 kg acu nó nach bhfuil in ann táibléid scannán-brataithe a shlogadh. Féach an Achoimre ar Shaintréithe Táirge le haghaidh gráinníní Viread 33 mg/g.

Ba cheart an cinneadh cóireáil a dhéanamh ar othair phéidiatraiceacha a bheith bunaithe ar bhreithniú cúramach a dhéanamh ar riachtanais othar aonair agus ag tagairt do threoirilínte cóireála péidiatraiceacha reatha lena n-áirítear luach na faisnéise histeolaíochta bonnlíne. Ní mór na buntáistí a bhaineann le cosc virologic fadtéarmach le teiripe leanúnach a mheá i gcoinne an riosca cóireála fada, lena n-áirítear teacht chun cinn víreas heipitíteas B frithsheasmhach agus na neamhchinnteachtaí maidir le tionchar fadtéarmach tocsaineacht cnámh agus duánach (féach roinn 4.4).

Ba cheart seiream ALT a ardú go leanúnach ar feadh 6 mhí ar a laghad roimh chóireáil othar péidiatraiceach a bhfuil galar ae cúitithe orthu mar gheall ar heipitíteas ainsealach dearfach HBeAg B; agus ar feadh 12 mhí ar a laghad in othair a bhfuil galar diúltach HBeAg orthu.

Fad na teiripe in othair phéidiatraiceacha le heipitíteas B ainsealach

Ní fios fad is fearr na cóireála. Féadfadh scor cóireála a mheas mar seo a leanas:

- In othair dhearfacha HBeAg gan cioróis, ba cheart cóireáil a riaradh ar feadh 12 mhí ar a laghad tar éis seroconversion HBe (cailteanas HBeAg agus cailteanas DNA HBV le brath frith-HBe ar dhá shampla séiream as a chéile ar a laghad 3-6 mhí óna chéile) nó go dtí go bhfuil seireaiomptú HBs nó go gcailltear éifeachtúlacht (féach alt 4.4). Ba chóir leibhéil HBV DNA agus séiream ALT a leanúint go rialta tar éis deireadh a chur le cóireáil chun aon athiompú víreolaíoch déanach a bhrath.
- In othair dhiúltacha HBeAg gan cioróis, ba chóir cóireáil a riaradh ar a laghad go dtí go seroconversion HBs nó go bhfuil fianaise ann go gcailltear éifeachtúlacht. Is féidir scor cóireála a mheas freisin tar éis cosc víreolaíoch cobhsaí a bhaint amach (i.e. ar feadh 3 bliana ar a laghad) ar choinníoll go leantar leibhéil DNA séiream ALT agus HBV go rialta tar éis scor cóireála chun aon athiompú víreolaíoch déanach a bhrath. Le cóireáil fhada ar feadh níos mó ná 2 bhliain, moltar athmheasúnú rialta a dhearbhu go bhfuil an teiripe roghnaithe fós oiriúnach don othar.

Dáileog caillte

Má chailleann othar dáileog de Viread laistigh de 12 uair an chloig ón am a thógtar é de ghnáth, ba chóir don othar Viread a ghlacadh le bia a luaithe is féidir agus a ngnáthsceideal ionsúite a atosú. Má chailleann othar dáileog de Viread níos mó ná 12 uair an chloig agus go bhfuil sé beagnach in am dá gcéad dáileog eile, níor chóir don othar an dáileog chaillte a ghlacadh agus an gnáthsceideal ionsúite a atosú.

Má urlacan an t-othar laistigh de 1 uair an chloig ó Viread a ghlacadh, ba chóir táibléad eile a ghlacadh. Má urlacan an t-othar níos mó ná 1 uair an chloig tar éis Viread a thógáil ní gá dóibh dáileog eile a ghlacadh.

Daonraí speisialta

Lagú duánach

Ní mholtar tenofovir disoproxil a úsáid in othair phéidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu (féach roinn 4.4).

Lagú heptach

Ní theastaíonn aon choigeartú dáileoige in othair a bhfuil lagú hepatic orthu (féach roinn 4.4 agus 5.2).

Má scoirtear de tháibléid scannán-brataithe Viread 204 mg in othair atá comh-ionfhabhtaithe le víreas VEID agus heipitíteas B (HBV), ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar na hothair seo le haghaidh fianaise ar ghéarú heipitíteas (féach cuid 4.4).

Daonra péidiatrach

Níor bunaíodh sábháilteacht agus éifeachtúlacht tenofovir disoproxil i leanaí ionfhabhtaithe VEID-1 nó leanaí a bhfuil heipitíteas ainsealach B faoi bhun 2 bhliain d'aois acu. Níl aon sonraí ar fáil.

Modh tabhartha

Ba cheart táibléad Viread 204 mg scannán-brataithe a ghlacadh uair amháin sa lá, ó bhéal le bia.

4.3 Fritásca

Hipiríogaireacht ar an substaint ghníomhach nó ar aon cheann de na támháin atá liostaithe i roinn 6.1.

4.4 Rabhaidh speisialta agus réamhchúraimí úsáide

Ginearálta

Ba chóir tástáil antasubstainte VEID a thairiscint do gach othar ionfhabhtaithe HBV sula dtosaíonn siad teiripe tenofovir disoproxil (féach thíos *comh-ionfabhtú le VEID-1 agus heipitíteas B*).

Heipitíteas B

Ní mór a chur in iúl d'othair nach bhfuil sé cruthaithe go bhfuil tenofovir disoproxil cruthaithe chun cosc a chur ar an mbaol go dtarchuirfear HBV chuig daoine eile trí theagmháil ghnéasach nó éilliú le fuil. Ní mór leanúint de réamhchúraimí cuí a úsáid.

Comh-riarachán de táirgí íocshláinte eile

- Níor chóir Viread a thabhairt go comhchéimneach le táirgí íocshláinte eile ina bhfuil tenofovir disoproxil nó tenofovir alafenamide.
- Níor chóir Viread a riaradh go comhchéimneach le dipivoxil adefovir.
- Ní mholtar comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine (féach Roinn 4.5).

Teiripe triple le núicléisídí / núicléitídí

Tuairiscíodh go raibh ráta ard teipe víreolaíoch ann agus go raibh friotaíocht ag teacht chun cinn go luath in othair VEID nuair a cuireadh tenofovir disoproxil le chéile le lamivudine agus abacavir chomh maith le lamivudine agus didanosine mar réimeas-laethúil.

Éifeachtaí duánacha agus cnámh i ndaonra aosach

Éifeachtaí duánacha

Cuirtear deireadh le Tenofovir go príomha tríd an duán. Tuairiscíodh teip duánach, lagú duánach, creatinín ardaithe, hipeafosfáiteamia agus tubulapaite cóngarach (lena n-áirítear siondróim Fanconi) le húsáid tenofovir disoproxil i gcleachtas cliniciúil (féach roinn 4.8).

Lagú duánach

Ní dhearnadh staidéar ar shábháilteacht duánach le tenofovir ach go pointe an-teoranta in othair fásta a bhfuil feidhm duánach lagaithe acu (imréiteach creatinín < 80 ml/min).

Éifeachtaí cnámh

D'fhéadfadh mínormáltachtaí cnámh cosúil le osteomalacia a léiriú mar phian cnámh leanúnach nó ag dul in olcas agus, ar féidir leo cur go minic le bristeacha a bheith bainteach le tubulopathy duánach gar do tenofovir disoproxil (féach roinn 4.8).

Breathnaíodh laghduithe ar dhlús mianraí cnámh (BMD) le tenofovir disoproxil i dtrialacha cliniciúla randamacha rialaithe a mhaireann suas le 144 seachtaine in othair a bhfuil VEID nó HBV-ionfhabhtaithe orthu (féach rannáin 4.8 agus 5.1). Feabhsaítear na laghduithe BMD seo go ginearálta tar éis scor den chóireáil.

I staidéir eile (ionchasach agus trasghearrthach), chonacthas na laghduithe is suntasaí i BMD in othair a ndearnadh cóireáil orthu le tenofovir disoproxil mar chuid de regimen ina bhfuil gabhdóir próitéáis treisithe.

Ar an iomlán, i bhfianaise na mínormáltachtaí cnámh a bhaineann le tenofovir disoproxil agus na teorainneacha a bhaineann le sonraí fadtéarmacha ar thionchar tenofovir disoproxil ar shláinte cnámh agus riosca briste, ba cheart córais chóireála malartacha a mheas d'othair a bhfuil oistéapóróis orthu nó le stair briste cnámh.

Má tá amhras faoi mhínormáltachtaí cnámh nó má bhraitear iad, ba cheart comhairliúchán cuí a fháil.

Éifeachtaí duánacha agus cnámh i ndaonra péidiatraiceach

Tá neamhchinnteachtaí ann a bhaineann le héifeachtaí fadtéarmacha tocsaineacht cnámh agus duánach. Thairis sin, ní féidir inchúlaitheacht na tocsaineachta duánach a fhionnadh go hiomlán. Dá bhrí sin, moltar cur chuige ildisciplíneach chun cothromaíocht sochair/riosca na cóireála a mheá go leordhóthanach ar bhonn cáis ar chás, an faireachán cuí a chinneadh le linn cóireála (lena n-áirítear cinneadh maidir le tarraingt siar cóireála) agus an gá atá le forlíonadh a mheas.

Éifeachtaí duánacha

Tuairiscíodh frithghníomhartha díobhálacha duánacha atá comhsheasmhach le tubulopaite duánach cóngarach in othair phéidiatraiceacha ionfhabhtaithe VEID-1 idir 2 agus < 12 bhliain d'aois i GS-US-104-0352 staidéir chliniciúil (féach roinn 4.8 agus 5.1).

Monatóireacht duánach

Moltar go ndéanfaí measúnú ar fheidhm duánach (imríteach creatinín agus fosfáit séiream) i ngach othar sula gcuirtear tús le teiripe le tenofovir disoproxil agus go ndéantar monatóireacht air freisin tar éis dhá nó ceithre seachtaine cóireála, tar éis trí mhí cóireála agus gach trí nó sé mhí ina dhiaidh sin in othair gan fachtóirí riosca duánacha. In othair atá i mbaol lagú duánach, teastaíonn monatóireacht níos minice ar fheidhm duánach.

Bainistíocht duánach

Má dheimhnítear go bhfuil fosfáit séiream < 3.0 mg/dl (0.96 mmol/l) in aon othar péidiatraiceach a fhaigheann tenofovir disoproxil, ba cheart feidhm duánach a ath-mheasúnú laistigh de sheachtain amháin, lena n-áirítear tomhais glúcóis fola, potaisiam fola agus tiúchan glúcóis fuail (féach roinn 4.8, feadánpaite neasach). Má tá amhras faoi mhínormáltachtaí duánacha nó má bhraitear iad, ba chóir dul i gcomhairle le neifreolaí chun breithniú a dhéanamh ar bhriseadh cóireála tenofovir disoproxil. Ba cheart cóireáil idirbhriste le tenofovir disoproxil a mheas freisin i gcás meath forásach ar fheidhm duánach nuair nach n-aithnítear aon chúis eile.

Comhriarachán agus riosca tocsaineachta duánach

Ba cheart úsáid tenofovir disoproxil a sheachaint le húsáid chomhthráthach nó le déanaí táirge íocshláinte neifreatocsaineach (e.g. aimíniglicóisíd amphotericín B, foscairnéid, ganciclovir, pentamidine, vancaimícín, cidofovir nó idirleocín--2). Má tá úsáid chomhchéimneach gníomhairí tenofovir disoproxil agus neifreatocsaineach dosheachanta, ba chóir monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm duánach gach seachtain.

Má tá úsáid chomh-chéimneach gníomhairí tenofovir disoproxil agus neifreatocsaineach do-sheachanta, ba chóir monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm duánach gach seachtain. Má dhéantar tenofovir disoproxil a chomh-riaradh le NSAID, ba cheart monatóireacht leordhóthanach a dhéanamh ar fheidhm duánach.

Tuairiscíodh riosca níos airde lagú duánach in othair a fhaigheann tenofovir disoproxil i gcomhar le coscaire prótáis treisithe ritonavir nó cobicianstat. Tá gá le monatóireacht dhlúth ar fheidhm duánach sna hothair seo (féach roinn 4.5). In othair a bhfuil fachtóirí riosca duánacha acu, ba cheart comh-riarachán tenofovir disoproxil le coscaire prótáis treisithe a mheas go cúramach.

Ní dhearnadh meastóireacht chliniciúil ar tenofovir disoproxil in othair a fhaigheann táirgí íocshláinte atá rúnda ag an gconair duánach chéanna, lena n-áirítear na próitéiní iompair iompróir anion orgánach daonna (hOAT) 1 agus 3 nó MRP 4 (e.g. cidofovir, táirge íocshláinte neifreatocsaineach). D'fhéadfadh na próitéiní iompair duánacha seo a bheith freagrach as secretion tubular agus go páirteach, deireadh a chur le duánach tenofovir agus cidofovir. Dá bhrí sin, d'fhéadfaí cógaschinéitic na dtáirgí íocshláinte seo, atá faoi rún ag an gconair duánach chéanna lena n-áirítear próitéiní iompair hOAT 1 agus 3 nó MRP 4, a mhodhnú má dhéantar iad a chomh-riaradh. Mura bhfuil gá soiléir leis, ní mholtar úsáid chomhchéimneach na dtáirgí íocshláinte sin atá faoi rún ag an gconair duánach chéanna, ach mura féidir an úsáid sin a sheachaint, ba cheart faireachán a dhéanamh ar fheidhm duánach go seachtainiúil (féach roinn 4.5).

Lagú duánach

Ní mholtar tenofovir disoproxil a úsáid in othair phéidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu (féach roinn 4.2). Níor chóir tenofovir disoproxil a thionscnamh in othair phéidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu agus ba cheart deireadh a chur leis in othair phéidiatraiceacha a fhorbraíonn lagú duánach le linn teiripe tenofovir disoproxil.

Éifeachtaí cnámh

D'fhéadfadh Viread a bheith ina chúis le laghdú ar BMD. Níltear cinnte faoi éifeachtaí na n-athruithe tenofovir disoproxil-bainteach in BMD ar shláinte fhad-téarmach na gcnámh agus ar riosca briste amach anseo (féach roinn 5.1).

Má bhraitear mínormáltachtaí cnámh nó má mheastar iad in othair phéidiatraiceacha, ba cheart dul i gcomhairle le inchríneolaí agus/nó neifreolaí a fháil.

Galar ae

Ní mheitibilítear tenofovir agus tenofovir disoproxil ag einsímí ae. Rinneadh staidéar cógaschinéiteach in othair fásta nach bhfuil ionfhabhtaithe le-VEID le céimeanna éagsúla lagaithe heptach. Níor breathnaíodh aon athrú suntasach cógaschinéitice sna hothair seo (féach roinn 5.2).

Géarú heipitíteas

Bladhaire ar chóireáil: Tá breoiteachtaí spontáineacha i heipitíteas ainsealach B réasúnta coitianta agus tá méaduithe neamhbhuan i séiream ALT mar thréith acu. Tar éis teiripe frithviris a thionscnamh, d'fhéadfadh séiream ALT méadú i roinnt othar (féach roinn 4.8). In othair a bhfuil galar ae cúitithe orthu, de ghnáth ní bhíonn méadú ar thiúchan séiream bilirubin nó cúiteamh hepitéach ag gabháil leis na méaduithe seo i séiream ALT. D'fhéadfadh othair a bhfuil cioróis orthu a bheith i mbaol níos airde le haghaidh cúiteamh hepatic tar éis géarú heipitíteas, agus dá bhrí sin ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh orthu le linn teiripe.

Bladhaire tar éis scor cóireála: Tuairiscíodh géarú heipitíteas freisin in othair a bhfuil deireadh curtha acu le teiripe heipitíteas B. Is iondúil go mbíonn baint ag géarú iar-chóireáil le DNA HBV atá ag ardú, agus is cosúil go bhfuil an chuid is mó acu féin-teoranta. Tuairiscítear, áfach, go bhfuil géarú mór tagtha ar líon na mbásanna, básanna san áireamh. Ba cheart monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm hepatic ag eatraimh arís agus arís eile le hobair leantach chliniciúil agus saotharlainne- ar feadh 6 mhí ar a laghad tar éis deireadh a chur le teiripe heipitíteas B. Más cuí, d'fhéadfadh sé go mbeadh gá le teiripe heipitíteas B a atosú. In othair a bhfuil galar ae nó cioróis chun cinn orthu, ní mholtar scor-cóireála ós rud é go bhféadfadh díchúitiú heptach a bheith mar thoradh ar ghéarú heipitíteas.

Tá bladhaire ae a bheith fíor-thromchúiseach, agus uaireanta marfach in othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu.

Comh-ionfhabhtú le heipitíteas C nó D: Níl aon sonraí ann maidir le héifeachtúlacht tenofovir in othair atá ionfhabhtaithe le víreas heipitíteas C nó D.

Comh-ionfhabhtú le VEID-1 agus heipitíteas B: Mar gheall ar an mbaol go bhforbrófaí friotaíocht VEID, níor cheart tenofovir disoproxil a úsáid ach amháin mar chuid de chóras teaghlaim frith-aisvíreasacha cuí in othair atá comh-ionfhabhtaithe le VEID / HBV. Tá minicíocht mhéadaithe neamhghnácha feidhme ae ag othair a bhfuil mífhéidhmiú ae acu cheana féin, lena n-áirítear heipitíteas gníomhach ainsealach, le linn teiripe frith-aisvíreasach teaghlaim (CART) agus ba cheart monatóireacht a dhéanamh orthu de réir an chleachtais chaighdeánaigh. Má tá fianaise ann go bhfuil galar ae ag dul in olcas in othair den sórt sin, ní mór briseadh nó scor cóireála a chur san áireamh. Mar sin féin, ba chóir a thabhairt faoi deara gur féidir le méaduithe ALT a bheith mar chuid d'imríteach HBV le linn teiripe le tenofovir, féach thuas Breoiteachtaí heipitíteas.

Úsáid le gníomhairí frithvíris víreas heipitíteas C áirithe

Tá sé léirithe go méadaíonn comh-riarachán tenofovir disoproxil le ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir tiúchan plasma tenofovir, go háirithe nuair a úsáidtear é in éineacht le regimen VEID ina bhfuil tenofovir disoproxil agus feabhsaitheoir cógaschinéiteach (ritonavir nó cobicistat). Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil i suíomh ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir agus feabhsaitheoir cógaschinéiteach. Ba cheart na rioscaí agus na tairbhí féideartha a bhaineann le comh-riarachán ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir le tenofovir disoproxil a thugtar i gcomhar le coscaire protáis VEID treisithe (m.sh. atazanavir nó darunavir) a mheas, go háirithe in othair atá i mbaol méadaithe mífhéidhmiú duánach. Ba cheart monatóireacht a dhéanamh ar othair a fhaigheann ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir go comhchéimneach le tenofovir disoproxil agus gabhdóir próitáis VEID treisithe le haghaidh frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil.

Paraiméadair meáchain agus meitibileacha

D'fhéadfadh méadú ar mheáchan agus ar leibhéil lipidí fola agus glúcóis tarlú le linn teiripe frith-aisvíreasacha. D'fhéadfadh athruithe den sórt sin a bheith nasctha go páirteach le rialú galar agus stíl saoil. I gcás lipidí, tá fianaise ann i gcásanna áirithe maidir le héifeacht cóireála, agus le haghaidh meáchan a fháil níl aon fhianaise láidir ann a bhaineann leis seo le haon chóireáil ar leith. Chun monatóireacht a dhéanamh ar lipidí fola agus déantar tagairt glúcóis do threoirilínte cóireála VEID bunaithe. Ba chóir neamhoird lipid a bhainistiú de réir mar is cuí go clíniúil.

Mífheidhmiú miteacoindreach tar éis nochtadh in utero

Is féidir le analógacha núicléisíd/núicléitíd tionchar a imirt ar fheidhm miteacoindreach go céim athraitheach, a fhuaimnítear le stavudine, didanosine agus zidovudine. Tuairiscíodh go raibh mífheidhmiú miteacoindreach i naíonáin dhiúltacha VEID nochtaithe in útarach agus / nó go hiarbhreithe d'analógacha núicléisíd; bhain siad seo den chuid is mó le cóireáil le réimeanna ina bhfuil zidovudine. Is iad na príomhfhrithghníomhartha díobhálacha a thuairiscítear ná neamhoird haemaiteolaíocha (ainéime, neodraipéine) agus neamhoird meitibileach (hipearlactatemia, hipirlipasemia). Is minic a bhí na himeachtaí seo sealadach. Is annamh a tuairiscíodh neamhoird néareolaíocha a thosaigh go déanach (hipeartóine, trithí, iompar neamhghnách). Ní fios faoi láthair cé acu an bhfuil neamhoird néareolaíocha den sórt sin neamhbhuan nó buan. Ba cheart na torthaí seo a mheas d'aon leanbh a nochtar in útarach d'analógacha núicléisíd/núicléitíd, a chuireann torthaí clíniúla tromchúiseacha ar éiceolaíocht anaithnid i láthair, go háirithe torthaí néarolaíoch. Ní dhéanann na torthaí seo difear do mholtaí náisiúnta reatha chun teiripe frith-aisvíreasacha a úsáid i mná torracha chun tarchur ingearach VEID a chosc.

Siondróm athghníomhachtú imdhíonachta

In othair atá ionfhabhtaithe le VEID a bhfuil easnamh mór imdhíonachta orthu tráth institiúid CART, d'fhéadfadh imoibriú athlastacha ar phataiginí faille neamhshiomptómacha nó iarmharacha teacht chun cinn agus coinníollacha cliniciúla tromchúiseacha a chruthú, nó géarú comharthaí. De ghnáth, breathnaíodh frithghníomhartha den sórt sin laistigh de na chéad chúpla seachtain nó míonna ó thionscnamh CART. Samplaí ábhartha is ea reitinitias cítimeigilivíris, ionfhabhtuithe míceabaictéar ginearálaithe agus / nó fócasacha, agus niúmóine *Pneumocystis jirovecii*. Ba chóir aon chomharthaí athlastacha a mheas agus a chóireáil nuair is gá.

Tuairiscíodh freisin go dtarlaíonn neamhoird uath-imdhíonachta (amhail galar Graves agus heipitíteas uath-imdhíonachta) i suíomh athghníomhachtú imdhíonachta; mar sin féin, tá an t-am a thuairiscítear chun tosú níos athraithe agus is féidir leis na himeachtaí seo tarlú go leor míonna tar éis cóireáil a thionscnamh.

Oistéineacróis

Cé go meastar go bhfuil an aereolaíocht ilfhócasach (lena n-áirítear úsáid cortacaistéaróidigh, tomhaltas alcóil, imdhíonadh dian, innéacs mais comhlacht níos airde), tuairiscíodh cásanna osteonecrosis, go háirithe in othair a bhfuil ardghalar VEID orthu agus / nó nochtadh fad-téarmach do CART. Ba chóir comhairle leighis a lorg d'othair má bhíonn pianta agus pian, righneas comhpháirteach nó deacracht gluaiseachta acu.

Támháin

Tá lachtós monohydrate i dtáibléid Viread 204 mg atá scannán-brataithe. Níor chóir d'othair a bhfuil fadhbanna oidhreachtúla neamhchoitianta acu éadulaingt galachtós, easnamh lachtáis iomlán, nó mí-ionsú glúcós-galachtós an leigheas seo a ghlacadh.

Tá níos lú ná 1 mmol sóidiam (23 mg) in aghaidh an táibléid sa leigheas seo, is é sin le rá go bunúsach 'saor ó shóidiam'.

4.5 Idirghníomhaíocht le táirgí íocshláinte eile agus cineálacha eile idirghníomhaíochta

Ní dhearnadh staidéir ar an idirghníomhaíocht ach i ndaoine fásta.

Bunaithe ar thorthaí turgnaimh in vitro agus an bealach díothaithe aitheanta tenofovir, tá an poitéinseal le haghaidh idirghníomhaíochtaí idirghabhála-CYP450 a bhaineann le tenofovir le táirgí íocshláinte eile íseal.

Ní mholtar úsáid chomhchéimneach

Níor cheart viread a thabhairt go comhchéimneach le táirgí íocshláinte eile ina bhfuil tenofovir disoproxil nó tenofovir alafenamide.

Níor chóir Viread a riaradh go comhchéimneach le dipivoxil adefovir.

Didanosine

Ní mholtar comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine (féach roinn 4.4 agus Tábla 1).

Táirgí íocshláinte a dhíothaítear go réineach

Ós rud é go gcuireann na duáin deireadh le tenofovir go príomha, d'fhéadfadh comh-riarachán tenofovir disoproxil le táirgí íocshláinte a laghdaíonn feidhm duánach feadánach nó a théann san iomaíocht le haghaidh tál feadánach gníomhach trí phróitéiní iompair hOAT 1, hOAT 3 nó MRP 4 (m.sh. cidofovir) tiúchan séiream de tenofovir agus / nó na táirgí íocshláinte comh-riartha a mhéadú.

Ba cheart úsáid tenofovir disoproxil a sheachaint le húsáid chomhthráthach nó le déanaí táirge íocshláinte neifreatocsaineach. I measc roinnt samplaí tá, ach níl siad teoranta dóibh, aimíni-gliocóisíd, amphotericin B, foscairnéide, ganciclovir, pentamidine, vancaimícín, cidofovir nó idirleocín-2 (féach roinn 4.4).

Ós rud é gur féidir le tacrolimus difear a dhéanamh d'fheidhm duánach, moltar monatóireacht dhlúth nuair a dhéantar é a chomh-riarachadh le tenofovir disoproxil.

Idirghníomhaíochtaí eile

Liostaítear idirghníomhaíochtaí idir tenofovir disoproxil agus táirgí íocshláinte eile i dTábla 1 thíos (léirítear méadú mar "↑", laghdú mar "↓", gan aon athrú mar "↔", dhá uair sa lá mar "b.i.d.", agus uair amháin sa lá mar "↔ q.d.").

Tábla 1: Idirghníomhaíochtaí idir tenofovir disoproxil agus táirgí íocshláinte eile

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
FRITH-AISVÍREASACHA		
Coscairí prótáis		
Gabhdóirí prótáis		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{uas} : ↓ 28% C _{ios} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{uas} : ↑ 34% C _{ios} : ↑ 29%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir teagmhais dhíobhálacha a bhaineann le tenofovir a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Níl aon éifeacht shuntasach ar pharaiméadair PK ag lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{uas} : ↔ C _{ios} : ↑ 51%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir teagmhais dhíobhálacha a bhaineann le tenofovir a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Níl aon éifeacht shuntasach ar pharaiméadair PK ag darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{ios} : ↑ 37%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir teagmhais dhíobhálacha a bhaineann le tenofovir a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéal drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
NRTIanna		
Didanosine	Mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine tá méadú 40-60% ar nochtadh sistéamach do didanosine.	Ní mholtar comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine (féach roinn 4.4). D'fhéadfadh nochtadh sistéamach méadaithe do didanosine frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le didanosine a mhéadú. Go hannamh, tuairiscíodh pancreatitis agus aigéadóis lachtach, uaireanta marfach. Tá comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine ag dáileog 400mg laethúil bainteach le laghdú suntasach ar chomhaireamh cille CD4, b'fhéidir mar gheall ar idirghníomhaíocht incheallach ag méadú fosfair (i.e. gníomhach) didanosine. Tá dáileog laghdaithe de 250 mg didanosine comh-riarachánle teiripe tenofovir disoproxil bainteach le tuairiscí ar rátaí arda teip víreolaíoch laistigh de roinnt teaghlaim tástála chun ionfhabhtú VEID-1 a chóireáil.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{uas} : ↔	Níor chóir tenofovir disoproxil a riaradh i gcomhthráth le dipivoxil adefovir (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Gníomhairí frithviris víreas Heipitéas C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{uas}: ↑ 68% C_{ios}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 47% C_{ios}: ↑ 47%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir agus atazanavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le ledipasvir/sofosbuvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic, mura bhfuil roghanna eile ar fáil (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{uas}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{uas}: ↑ 64% C_{ios}: ↑ 59%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir agus darunavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le ledipasvir/sofosbuvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic, mura bhfuil roghanna eile ar fáil (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{uas}: ↓ 34% C_{ios}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{uas}: ↑ 79% C_{ios}: ↑ 163%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 91%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C_{max} , C_{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{uas}: ↑ 61% C_{ios}: ↑ 115%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{uas}: ↑ 55% C_{ios}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 55% C_{ios}: ↑ 39%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir agus atazanavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{uas}: ↓ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 24% C_{ios}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{uas}: ↑ 55% C_{ios}: ↑ 52%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir agus darunavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{uas}: ↓ 41% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 30% C_{ios}: ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 42% C_{ios}: ↔	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir agus lopinavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{uas}: ↑ 46% C_{ios}: ↑ 70%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtheadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{uas}: ↓ 47% C_{ios}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{uas}: ↑ 77% C_{ios}: ↑ 121%	Táthar ag súil go laghdóidh riarachán comhchéimneach sofosbuvir / velpatasvir agus efavirenz tiúchan plasma velpatasvir. Ní mholtar comh-riarachán sofosbuvir / velpatasvir le regimens ina bhfuil efavirenz.

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéal drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{uas}: ↑ 44% C_{ios}: ↑ 84%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 30% C_{ios}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{uas}: ↑ 72% C_{ios}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{uas}: ↑ 60% C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{uas}: ↑ 48% C_{ios}: ↑ 47%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir / velpatasvir/voxilaprevir agus darunavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 19% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 25% C_{ios}: ↔	Níl aon choigeartú dáileoige ag teastáil.

¹ Sonraí a ghintear ó riaradh comhuaineach le ledipasvir / sofosbuvir. Riarachán sáinnithe (12 uair an chloig óna chéile) torthaí den chineál céanna ar fáil.

² An meitibilít is mó a scaiptear ar sofosbuvir.

³ Staidéar a rinneadh le voxilaprevir breise 100 mg chun nochtadh voxilaprevir a bhaint amach a bhfuiltear ag súil leo in othair atá ionfhabhtaithe le HCV.

Staidéir a rinneadh le táirgí íocshláinte eile

Ní raibh aon idirghníomhaíochtaí cógaschinéitice suntasach cliniciúil nuair a bhí tenofovir disoproxil comh-riarachán le emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (borradh ritonavir), meitadóin, ribavirin, rifampicin, tacralamas, nó an hormónach frithghiniúna norgestimate / eitnil éastraidé-óil.

Ní mór tenofovir disoproxil a ghlacadh le bia, de réir mar a fheabhsaíonn bia bith-infhaighteacht tenofovir (féach roinn 5.2).

4.6 Torthúlacht, toircheas agus luchtadh

Toircheas

Léiríonn cuid mhór sonraí ar mhná torracha (níos mó ná torthaí toirchis 1,000) aon mhíchuma nó tocsaineacht féatais/nua-naíoch a bhaineann le tenofovir disoproxil. Ní léiríonn staidéir ar ainmhithe tocsaineacht atáirgthe (féach roinn 5.3). Is féidir úsáid tenofovir disoproxil a mheas le linn toirchis, más gá.

Sa litríocht, léiríodh go laghdaíonn nochtadh do tenofovir disoproxil sa tríú ráithe toirchis an baol go dtarchuirfear HBV ó mháthair go naíonán má thugtar tenofovir disoproxil do mháithreacha, chomh maith le globulin imdhíonachta heipitíteas B agus vacsaín heipitíteas B i naíonáin.

I dtír thriail chliniciúla rialaithe, riaradh 327 bean torrach le hionfhabhtú ainsealach HBV tenofovir disoproxil (245 mg) uair sa lá ó 28 go 32 seachtain iompair trí 1 go 2 mhí iarthuisimh; Lean mná agus a naíonáin ar feadh suas le 12 mhí tar éis an tseachadta. Níor tháinig aon chomhartha sábháilteachta chun cinn ó na sonraí seo.

Beathú Cíche

Go ginearálta, má dhéantar an nuabheirthe a bhainistiú go leordhóthanach chun heipitíteas B a chosc tráth breithe, féadfaidh máthair le heipitíteas B a leanbh a bheathú cíche.

Déantar Tenofovir a dhíscailleadh i mbainne daonna ag leibhéil an-íseal agus meastar go bhfuil nochtadh naíonán trí bhainne cíche diomaibhseach. Cé go bhfuil sonraí fadtéarmacha teoranta, níor tuairiscíodh aon fhrithghníomhartha díobhálacha i naíonáin chíce, agus d'fhéadfadh máithreacha ionfhabhtaithe HBV ag baint úsáide as tenofovir disoproxil beathú cíche.

D'fhonn tarchur VEID chuig an naíonán a sheachaint, moltar nach ndéanann máithreacha a bhfuil VEID orthu beathú cíche ar a naíonáin.

Torthúlacht

Tá sonraí cliniúla teoranta ann maidir leis an éifeacht a bhíonn ag tenofovir disoproxil ar thorthúlacht. Ní léiríonn staidéir ar ainmhithe éifeachtaí díobhálacha tenofovir disoproxil ar thorthúlacht.

4.7 Éifeachtaí ar an gcumas tiomána agus úsáide inneall

Ní dhearnadh aon staidéir ar na héifeachtaí ar an gcumas meaisíní a thiomáint agus a úsáid. Mar sin féin, ba chóir a chur in iúl d'othair gur tuairiscíodh meadrán le linn cóireála le tenofovir disoproxil.

4.8 Éifeachtaí neamh-inmhianaithe

Achoimre ar an bpróifíl sábháilteachta

VEID-1 agus heipitíteas B: In othair a fhaigheann tenofovir disoproxil, tuairiscíodh imeachtaí neamhchoitianta lagú duánach, teip duánach agus imeachtaí neamhchoitianta feadánpaite duánach cóngarach (lena n-áirítear siondróm Fanconi) uaireanta as a dtagann neamhghnácha cnámh (a chuireann go minic le bristeacha). Moltar monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm duánach d'othair a fhaigheann Viread (féach cuid 4.4).

VEID-1: Is féidir a bheith ag súil go bhfaighidh thart ar aon trian d'othair frithghníomhartha díobhálacha tar éis cóireála le tenofovir disoproxil i gcomhar le gníomhairí frith-aisvíreasacha eile. De ghnáth bíonn na frithghníomhartha seo éadrom go himeachtaí gastraistéigeach measartha. Chuir thart ar 1% d'othair fásta cóireáilte-tenofovir deireadh le cóireáil mar gheall ar na himeachtaí gastraistéigeach.

Heipitíteas B: Is féidir a bheith ag súil go bhfaighidh thart ar an gceathrú cuid d'othair frithghníomhartha díobhálacha tar éis cóireála le tenofovir disoproxil, a bhfuil an chuid is mó acu éadrom. I dtrialacha cliniúla ar othair ionfhabhtaithe HBV, ba é an t-imoibriú díobhálach is minice a tharlaíonn le tenofovir disoproxil ná masmas (5.4%).

Tuairiscíodh géarú ar heipitíteas in othair ar chóireáil chomh maith le hothair a bhfuil deireadh curtha acu le teiripe heipitíteas B (féach roinn 4.4).

Achoimre thábláilte ar fhrithghníomhartha díobhálacha

Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha le haghaidh tenofovir disoproxil bunaithe ar shonraí sábháilteachta ó staidéir chliniciúla agus ó thaithí iar-mhargaíochta. Cuirtear gach frithghníomh díobhálach i láthair i dTábla 2.

Staidéir chliniciúla VEID-1: Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha ó shonraí staidéir chliniciúla VEID-1 bunaithe ar thaithí in dhá staidéir i 653 othar fásta a bhfuil taithí acu ar chóireáil a fhaigheann cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 443) nó phlaicéabó (n = 210) i gcomhar le táirgí íocshláinte frith-aisvíreasach eile ar feadh 24 seachtaine agus freisin i staidéir rialaithe comparáideach dall-dúbailte ina bhfuair 600 othar fásta cóireála-saonta cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg (n = 299) nó stavudine (n = 301) i gcomhar le lamivudine agus efavirenz ar feadh 144 seachtaine.

Staidéir chliniciúla Heipitíteas B: Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha ó shonraí staidéir chliniciúla HBV bunaithe go príomha ar thaithí in dhá staidéir rialaithe comparáideacha dall-dúbailte ina bhfuair 641 othar fásta le heipitíteas B ainsealach agus galar ae cúitithe cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg laethúil (n = 426) nó adefovir dipivoxil 10 mg laethúil (n = 215) ar feadh 48

seachtaine. Bhí na frithghníomhartha díobhálacha a breathnaíodh le cóireáil leanúnach ar feadh 384 seachtaine comhsheasmhach le próifíl tenofovir disoproxil. Tar éis meath tosaigh de thart ar -4.9 ml/nóiméad (ag baint úsáide as cothromóid Cockcroft-Gault) nó -3.9 ml/min/1.73 m² (ag baint úsáide as modhnú ar aiste bia i gcothromóid galar duánach [MDRD]) tar éis na chéad 4 seachtaine cóireála, an ráta den laghdú bliantúil i ndiaidh bunlíne na feidhme duánach a tuairiscíodh in othair cóireáilte tenofovir disoproxil bhí -1.41 ml/nóiméad in aghaidh na bliana (ag baint úsáide as cothromóid Cockcroft-Gault) agus -0.74 ml/min/1.73 m² in aghaidh na bliana (ag baint úsáide as cothromóid MDRD).

Othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu: Rinneadh measúnú ar phróifíl sábháilteachta tenofovir disoproxil in othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu i staidéar rialaithe gníomhach dall-dúbailte (GS-US-174-0108) ina bhfuair othair fásta cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 45) nó emtricitabine móide tenofovir disoproxil (n = 45) nó entecavir (n = 22) ar feadh 48 seachtaine.

Sa lámh cóireála tenofovir disoproxil, scoir 7% d'othair de chóireáil mar gheall ar theagmhas díobhálach; Bhí méadú deimhnithe ag 9% de na hothair ar creatinín séiream de ≥ 0.5 mg / dl nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg / dl trí sheachtain 48; Ní raibh aon difríochtaí suntasacha staitistiúla idir na hairm ina bhfuil Tenofovir-le chéile agus lámh Entecavir. Tar éis 168 seachtaine, bhí teip infhulaingtheachta ag 16% (7/45) den ghrúpa tenofovir disoproxil, 4% (2/45) den ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil, agus 14% (3/22) den ghrúpa entecavir. Trí déag faoin gcéad (6/45) den ghrúpa tenofovir disoproxil, bhí méadú deimhnithe ag 13% (6/45) den ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil, agus 9% (2/22) den ghrúpa entecavir i séiream creatíne ≥ 0.5 mg / dl nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg / dl.

Ag seachtain 168, i ndaonra seo na n-othar a bhfuil galar ae díchúitithe orthu, bhí ráta an bháis de 13% (6/45) sa ghrúpa tenofovir disoproxil, 11% (5/45) sa ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil agus 14% (3/22) sa ghrúpa entecavir. Ba é an ráta carcinoma hepatocellular ná 18% (8/45) sa ghrúpa tenofovir disoproxil, 7% (3/45) sa ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil agus 9% (2/22) sa ghrúpa entecavir.

Bhí ábhair a raibh scór CPT bonnlíne ard acu i mbaol níos airde teagmhais dhíobhálacha thromchúiseacha a fhorbairt (féach roinn 4.4).

Othair le heipitíteas ainsealach atá -frithsheasmhach in aghaidh lamivudine B: Níor aithníodh aon fhrithghníomhartha díobhálacha nua ar tenofovir disoproxil ó staidéar randamach, dall-dúbailte (GS-US-174-0121) ina bhfuair 280 othar atá frithsheasmhach in aghaidh lamivudine-cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 141) nó disoproxil emtricitabine / tenofovir (n = 139) ar feadh 240 seachtain.

Liostaítear thíos na frithghníomhartha díobhálacha a bhfuil amhras fúthu (ar a laghad is féidir) le cóireáil de réir aicme agus minicíocht orgán an chórais choirp. Laistigh de gach grúpáil minicíochta, cuirtear éifeachtaí neamh-inmhianaithe i láthair d'fhonn tromchúis a laghdú. Sainmhínítear minicíochtaí mar mhinicíochtaí an-choitianta ($\geq 1/10$), coitianta ($\geq 1/100$ go $< 1/10$), neamhchoitianta ($\geq 1/1,000$ go $< 1/100$) nó neamhchoitianta ($\geq 1/10,000$ go $< 1/1,000$).

Tábla 2: Achoimre tabulated ar fhrithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil bunaithe ar staidéar cliniciúil agus taithí iar-mhargáíochta

Minicíocht	Tenofovir disoproxil
<i>Meitibileacht agus neamhoird chothaithe:</i>	
An-choitianta:	hipeafosfáitéime ¹
Neamhchoitianta:	hipeacailéime ¹
Uathúla:	aigéadóis lachtach
<i>Neamhoird an chórais néarógach:</i>	
An-choitianta:	meadhrán
<i>Neamhoird gastrointestinal:</i>	
An-choitianta:	buinneach, urlacan, masmas
Coitianta:	suaimhneas
Neamhchoitianta:	paincréitíteas

Minicíocht	Tenofovir disoproxil
<i>Neamhoird heipiteadhomlasaí:</i>	
Coitianta:	trasaimionáis méadaithe
Uathúla:	steatosis hepatach, heipitíteas
<i>Neamhoird fíochán craicinn agus fo-chraiceann:</i>	
An-choitianta:	gríos
Uathúla:	angóma
<i>Neamhoird fíochán mhatánchnámharlaigh agus tacaíochta:</i>	
Coitianta:	laghdú ar dhlús mianraí cnámh ³
Neamhchoitianta:	rabdamalú ¹ , laige matáin ¹
Uathúla:	oistéamalaice (a léirítear mar phian cnámh agus a chuireann go minic le bristeacha) ^{1,2} , miópaithe ¹
<i>Neamhoird duánacha agus fuail:</i>	
Neamhchoitianta:	creatinín méadaithe, feadánpaite duánach cóngarach (lena n-áirítear siondróm Fanconi)
Uathúla:	teip ghéar duánach, teip duánach, neacróis ghéar feadánach, neifritéis (lena n-áirítear nephritis géarmhíochaine scáineach) ² , diaibéiteas feadánpaite insipidus
<i>Neamhoird ghinearálta agus coinníollacha láithreáin riaracháin:</i>	
An-choitianta:	aistéine

¹ D'fhéadfadh an t-imoibriú díobhálach seo tarlú mar thoradh ar feadánpaite duánach cóngarach. Ní mheastar go bhfuil baint chúiseach aige le tenofovir disoproxil in éagmais an choinnill seo.

² Aithníodh an t-imoibriú díobhálach seo trí fhaireachas iar-mhargáíochta ach níor breathnaíodh é i dtrialacha cliniúla rialaithe randamaithe nó i gclár rochtana leathnaithe tenofovir disoproxil. Measadh an chatagóir minicíochta ó ríomh staitistiúil bunaithe ar líon iomlán na n-othar a nochtadh do tenofovir disoproxil i dtrialacha cliniúla rialaithe randamaithe agus an clár rochtana leathnaithe (n = 7,319).

³ Measadh minicíocht an fhrithghníomhartha díobhálacha seo bunaithe ar shonraí sábháilteachta a fuarthas ó staidéir chliniciúla éagsúla le TDF in othair HBV- ionfhabhtaithe. Féach freisin rannáin 4.4 agus 5.1.

Cur síos ar fhrithghníomhartha díobhálacha roghnaithe

VEID-1 agus heipitíteas B:

Lagú duánach

De réir mar a d'fhéadfadh Viread a bheith ina chúis le monatóireacht damáiste duánach ar fheidhm duánach moltar (féach roinn 4.4 agus 4.8 *Achoimre ar an bpróifíl sábháilteachta*). Feadánpaite duánach cóngarach réiteach nó feabhsaithe go ginearálta tar éis scor tenofovir disoproxil. Mar sin féin, i roinnt othar, níor réitigh laghdúithe ar imréiteach creatinín go hiomlán in ainneoin scor tenofovir disoproxil. Tá othair atá i mbaol lagú duánach (amhail othair a bhfuil fachtóirí riosca duánach bunlíne acu, ard-ghalar VEID, nó othair a fhaigheann cógais nephrotocsaineacha comhchéimneach) i mbaol níos mó go bhfaighidh siad aisghabháil neamhiomlán ar fheidhm duánach in ainneoin scor tenofovir disoproxil (féach roinn 4.4).

Aigéadóis lachtach

Tuairiscíodh cásanna aigéadóis lachtaigh le tenofovir disoproxil ina n-aonar nó i gcomhar le frith-aisvíreasacha eile. Tá othair a bhfuil fachtóirí réamh-mheasta acu amhail othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu, nó othair a fhaigheann míochainí comhchéimneacha ar eol dóibh aigéadóis lachtach a spreagadh i mbaol méadaithe go bhfaighidh siad aigéadóis lachtach dian le linn cóireála tenofovir disoproxil, lena n-áirítear torthaí marfacha.

VEID-1:

Paraiméadair mheitibileacha

D'fhéadfadh méachan agus leibhéil lipídí fola agus glúcóis méadú le linn teiripe frith-aisvíreasach (féach roinn 4.4).

Siondróm athghníomhachtú imdhíonachta

In othair atá ionfhabhtaithe le VEID a bhfuil easnamh mór imdhíonachta orthu tráth tionscnaimh CART, d'fhéadfadh imoibriú athlastacha le hionfhabhtuithe faillle aisiomptómacha nó iarmharacha teacht chun cinn. Tuairiscíodh neamhoird uath-imdhíonachta (amhail galar Graves agus heipitíteas uath-imdhíonachta) freisin; mar sin féin, tá an t-am tuairiscithe chun tosú níos athraithí agus is féidir leis na himeachtaí seo tarlú go leor míonna tar éis cóireáil a thionscnamh (féach roinn 4.4).

Oistéineacróis

Tuairiscíodh cásanna oistéineacróis, go háirithe in othair a bhfuil fachtóirí riosca aitheanta go ginearálta acu, galar VEID chun cinn nó nochtheadh fad-téarmach do CART. Ní fios cé chomh minic is atá sé seo (féach roinn 4.4).

Heipitíteas B:

Géarú heipitíteas le linn cóireála

I staidéir le hothair nuicleosíd-saonta, ingearchlónna ALT ar-chóireáil > 10 n-uaire ULN (uasteorainn gnáth) agus > tharla bonnlíne 2 uair i 2.6% d'othair a bhfuil cóireáil tenofovir disoproxilorthu. Bhí am airmheánach ag ingearchlónna ALT chun tús a chur le 8 seachtaine, réitíodh iad le cóireáil leanúnach, agus, i bhformhór na gcásanna, bhí baint acu le $\geq 2 \log_{10}$ cóip / laghdú ml ar ualach víreasach a tháinig roimh an ingearchló ALT nó a bhí i gcomhthráth leis. Moltar monatóireacht thréimhsiúil ar fheidhm hepatic le linn cóireála (féach roinn 4.4).

Géarú heipitíteas tar éis deireadh a chur le cóireáil

In othair ionfhabhtaithe HBV, tharla fianaise chliniciúil agus saotharlainne ar ghéarú heipitíteas tar éis deireadh a chur le teiripe HBV (féach roinn 4.4).

Daonra pédiatrach

VEID-1:

Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha bunaithe ar dhá thriail randamaithe (staidéir GS-US-104-0321 agus GS-US-104-0352) i 184 othar pédiatraiceach ionfhabhtaithe le VEID-1 infected paediatric patients (idir 2 agus < 18 mbliana d'aois) a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 93) nó plaiceábó / comparadóir gníomhach (n = 91) i gcomhar le gníomhairí frith-aisvíreasach eile ar feadh 48 seachtaine (féach roinn 5.1). Bhí na fhrithghníomhartha díobhálacha a breathnaíodh in othair phédiatraiceacha a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil comhsheasmhach leo siúd a breathnaíodh i staidéir chliniciúla ar tenofovir disoproxil i ndaoine fásta (féach cuid 4.8 *Achoimre táblaithe ar fhrithghníomhartha díobhálacha* agus 5.1).

Tuairiscíodh laghduithe ar BMD in othair phédiatraiceacha. In ógánaigh ionfhabhtaithe VEID-1, bhí na scóir BMD-Z a breathnaíodh in ábhair a fuair tenofovir disoproxil níos ísle ná iad siúd a breathnaíodh in ábhair a fuair phlaiceábó. I leanaí ionfhabhtaithe VEID-1, bhí na scóir BMD-Z a breathnaíodh in ábhair a d'aistrigh go tenofovir disoproxil níos ísle ná iad siúd a breathnaíodh in ábhair a d'fhan ar a réimeas le stavudine nó zidovudine iontú (féach roinn 4.4 agus 5.1).

I staidéar GS-US-104-0352, 8 as 89 othar pédiatraiceach (9.0%) faoi lé tenofovir disoproxil (nochtheadh disoproxil airmheán tenofovir 331 seachtaine) scor drugaí staidéir mar gheall ar imeachtaí díobhálacha duánach. Bhí torthaí saotharlainne ag cúig ábhar (5.6%) a bhí comhsheasmhach go cliniúil le feadánpaite duánach cóngarach, agus scoir 4 acu teiripe tenofovir disoproxil. Bhí luachanna ráta scagacháin glomarúlach measta (GFR) ag seacht n-othar idir 70 agus 90 mL/min/1.73 m². Ina measc, bhí laghdú suntasach cliniúil ar GFR measta ag 3 othar a d'fheabhsaigh tar éis deireadh a chur le tenofovir disoproxil.

Heipitíteas ainsealach B

Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha bunaithe ar staidéar randamach amháin (Staidéar GS-US-174-0115) ar 106 othar ógánach (12 go < 18 bliain d'aois) a bhfuil heipitíteas ainsealach B ag fáil cóireála le tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) nó phlaiceábó (n = 54) ar feadh 72 seachtaine agus staidéar randamach eile (staidéar GS-US-174-0144) in 89 othar a bhfuil heipitíteas B ainsealach (2 go < 12 bliain d'aois) ag fáil cóireála le tenofovir disoproxil (n = 60) nó phlaiceábó (n = 29) ar feadh 48 seachtain. Bhí na fhrithghníomhartha díobhálacha a breathnaíodh in othair phédiatraiceacha a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil comhsheasmhach leo siúd a breathnaíodh i staidéir chliniciúla ar tenofovir disoproxil i ndaoine fásta (féach cuid 4.8 *Achoimre táblaithe ar fhrithghníomhartha díobhálacha* agus 5.1).

Breathnaíodh laghduithe ar BMD in othair phédiatraiceacha ionfhabhtaithe HBV 2 go < 18 mbliana d'aois. Bhí na Z-scóiranna BMD a breathnaíodh in ábhair a fuair tenofovir disoproxil níos ísle ná iad siúd a breathnaíodh in ábhair a fuair phlaiceábó (féach roinn 4.4 agus 5.1).

Daonra(i) speisialta eile

Othair a bhfuil lagú duánach orthu

Ní mholtar tenofovir disoproxil a úsáid in othair phéidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu (féach roinn 4.2 agus 4.4).

Géarú heipitíteas tar éis deireadh a chur le cóireáil

In othair atá ionfhabhtaithe le VEID atá comhionfhabhtaithe le HBV, tharla fianaise chliniciúil agus saotharlainne ar heipitíteas tar éis deireadh a chur le tenofovir disoproxil (féach roinn 4.4).

Tuairisciú ar fhrithghníomhartha díobhálacha amhrasta

Tá sé tábhachtach frithghníomhartha díobhálacha amhrasta a thuairisciú tar éis údarú an táirge íocshláinte. Is féidir faireachán leanúnach a dhéanamh ar chothromaíocht sochair/riosca an táirge íocshláinte dá bharr. Iarrtar ar ghairmithe cúraim sláinte aon fhrithghníomhartha díobhálacha amhrasta a thuairisciú tríd **an gcóras náisiúnta tuairiscithe atá luaite in Aguisín V**.

4.9 Ródháileog

Comharthaí

Má tharlaíonn ródháileog ní mór monatóireacht a dhéanamh ar an othar le haghaidh fianaise ar thocsaineacht (féach roinn 4.8 agus 5.3), agus cóireáil thacúil chaighdeánach a chur i bhfeidhm de réir mar is gá.

Bainistíocht

Is féidir Tenofovir a bhaint trí haema-scagdhealaithe; Is é an t-imríteach haema-scagdhealaithe airmheánach de tenofovir ná 134 ml / min. Ní fios an féidir tenofovir a bhaint trí scagdhealú peireatóinéim.

5. AIRÍONNA CÓGASEOLAÍOCHA

5.1 Airíonna cógasdinimiciúla

Grúpa Cógastheiripeach: Ais-víreaseach le haghaidh úsáid chórasach; núicléisíd agus núicléitíd coscairí tras-scriptáis droim ar ais, cód ATC: J05AF07

Sásra gníomhaíochta agus éifeachtaí cógasdinimiciúla

Is é tenofovir disoproxil fumarate salann fúmaráite an pródruga tenofovir disoproxil. Déantar tenofovir disoproxil a ionsú agus a thiontú go dtí an tsubstaint ghníomhach tenofovir, ar analógach monafosfáit núicléisíd (núicléitíd) é. Déantar Tenofovir a thiontú ansin go dtí an meitibilít ghníomhach, défhosfáit tenofovir, críoctóir slabhra obligate, trí einsímí ceallacha a chuirtear in iúl go bunúsach. Tá leathré ioncheallach de 10 n-uair an chloig ag défhosfáit Tenofovir i ngníomh agus 50 uair an chloig i gcealla monanúicléach fola imeallacha (PBMCanna). Cuireann défhosfáit tenofovir bac ar tras-scriptáis droim ar ais VEID-1 agus an polaiméaráis HBV trí chomórtas ceangailteach díreach leis an tsubstráit nádúrtha deocsairbonucleotide agus, tar éis é a ionchorprú i DNA, trí fhoirceannadh slabhra DNA. Is inhibitor lag de pholaiméiréisí ceallacha α , β , agus γ é diphosphate tenofovir. Ag tiúchan suas le 300 mol/l, níor léirigh tenofovir aon éifeacht ar shintéisiú DNA miteachondrial nó ar tháirgeadh aigéid lachtaigh i dtástálacha in vitro.

Sonraí a bhaineann le HIV

Gníomhaíocht fhrithvíreasach VEID in vitro: Is é an tiúchan tenofovir atá ag teastáil le haghaidh cosc 50% (EC₅₀) den chineál fiáin saotharlainne VEID-1_{IIIB} ná 1-6 $\mu\text{mol/l}$ i línte cille limfóideach agus 1.1 $\mu\text{mol/l}$ i gcoinne fochineál príomhúil VEID-1 aonraíonn B i PBMCanna. Tá Tenofovir ghníomhach freisin i gcoinne fochineálacha VEID-1A, C, D, E, F, G, agus O agus i gcoinne VEID_{BaL} i gcealla monaicit/macrafagach príomhúla. Léiríonn Tenofovir gníomhaíocht *in vitro* i gcoinne VEID-2, le EC₅₀ de 4.9 $\mu\text{mol/l}$ i gcealla MT-4.

Friotaíocht: Roghnaíodh cineálacha VEID-1 a bhfuil claonadh laghdaithe acu i leith tenofovir agus sóchán K65R in tras-scrioptáis droim ar ais *in vitro* agus i roinnt othar (féach Éifeachtúlacht agus sábháilteacht chliniciúil). Ba cheart tenofovir disoproxil a sheachaint in othair a bhfuil taithí frith-aisvíreasach acu a bhfuil tréithchineálacha acu a chothaíonn an sóchán K65R (féach cuid 4.4). Ina theannta sin, roghnaigh tenofovir ionadú K70E in tras-scrioptáis droim ar ais VEID-1 agus bíonn soghabhálacht laghdaithe ag leibhéal íseal i leith tenofovir mar thoradh air.

Tá measúnú déanta ag staidéir chliniciúla in othair a bhfuil taithí acu ar chóireáil-ar ghníomhaíocht frith-VEID de tenofovir disoproxil 245 mg i gcoinne tréithchineálacha de VEID-1 a bhfuil frithsheasmhacht in aghaidh coscairí núicléasíde acu. Tugann na torthaí le fios gur léirigh othair a léirigh VEID 3 nó níos mó sóchán a bhaineann le thymidine-analóg (TAManna) lena n-áirítear an sóchán droim ar ais transcriptase M41L nó L210W freagra laghdaithe ar theiripe tenofovir disoproxil 245 mg.

Éifeachtúlacht chliniciúil agus sábháilteacht

Léiríodh éifeachtaí tenofovir disoproxil ar dhaoine fásta a bhfuil taithí- acu ar chóireáil- agus ar dhaoine a bhfuil ionfhabhtú VEID-1 naí orthu i dtrialacha 48 seachtaine agus 144 seachtaine, faoi seach.

I staidéar GS-99-907, cuireadh cóireáil ar 550 othar fásta a raibh taithí acu ar chóireáil-le phlaicéabó nó le tenofovir disoproxil 245 mg ar feadh 24 seachtaine. Ba é meánáireamh bunlíne na gceall CD4 ná 427 ceall/mm³, ba é an meán-phlasma bunlíne VEID-1 RNA ná 3.4 log₁₀ cóip/ml (bhí ualach víreasach < 5,000 cóip/ml) ag 78% d'othair agus b'ionann an mheántréimhse de chóireáil VEID roimhe seo. bhí 5.4 bliana. Léirigh anailís bhunlíne ghéinitíopach ar aonrúcháin VEID ó 253 othar go raibh sócháin friotaíochta VEID-1 ag 94% de na hothair a bhain le coscairí tras-scríbhíne droim ar ais núicléisid, bhí sócháin ag 58% a bhain le coscairí próitéais agus bhí sócháin ag 48% a bhain le coscairí tras-scríbhinnáis droim ar ais neamhnúicléasíde.

Ag seachtain 24 ba é an meánathrú ualaithe ó thaobh ama ón mbonnlíne i log₁₀ plasma leibhéil VEID-1 RNA (DAVG₂₄) ná -0.03 log₁₀ cóipeanna/ml agus -0.61 log₁₀ cóipeanna/ml do na faighteoirí phlaicéabó agus tenofovir disoproxil 245 mg (p < 0.0001). Chonacthas difríocht shuntasach staitistiúil i bhfabhar tenofovir disoproxil 245 mg sa mheánathrú ualaithe ó thaobh ama ón mbunlíne ag seachtain 24 (DAVG₂₄) le haghaidh comhaireamh CD4 (+13 cealla/mm³ le haghaidh tenofovir disoproxil 245 mg i gcoinne -11 cealla/mm³ le haghaidh phlaicéabó, p-luach = 0.0008). Bhí an freagra antiviral ar tenofovir disoproxil marthanach trí 48 seachtaine (DAVG₄₈ bhí -0.57 log₁₀ cóipeanna/ml, bhí céatadán na n-othar le VEID-1 RNA faoi bhun 400 nó 50 cóip/ml cothrom le 41% agus 18 % faoi seach). D'fhorbair ochtar (2%) othar cóireáilte tenofovir disoproxil 245 mg an sóchán K65R laistigh den chéad 48 seachtaine.

Rinne an chéim staidéir ghníomhach rialaithe dall-dúbailte, GS-99-903, 144- seachtaine, measúnú ar éifeachtúlacht agus sábháilteacht tenofovir disoproxil 245 mg i gcoinne stavudine nuair a úsáidtear é i gcomhcheangal le lamivudine agus efavirenz in othair aosaigh ionfhabhtaithe le VEID-1 saonta chuig teiripe frith-aisvíreasach. Ba é meánáireamh bunlíne na gceall CD4 ná 279 ceall/mm³, b'ionann an meán-phlasma bunlíne VEID- RNA agus 4.91 cóipeanna log₁₀ /ml, bhí ionfhabhtú Siomptómach VEID-1 ag 19% d'othair agus bhí SEIF ag 18%. Rinneadh othair a shrathú trí chomhaireamh bunlíne VEID-1 RNA agus CD4. Bhí ualaí víreasacha bunlíne ag daichead-trí faoin gcéad d'othair > 100,000 cóip/ml agus bhí comhaireamh cealla CD4 < 200 ceall/ml ag 39%.

Le hintinn anailís a chóireáil (sonraí in easnamh agus aistriú i dteiripe frith-aisvíreasach (ART) a mheastar mar theip), ba é 80% agus 76% faoi seach líon na n-othar a raibh VEID-1 RNA orthu ná 400 cóip/ml agus 50 cóip/ml ag 48 seachtaine den chóireáil. sa lámh tenofovir disoproxil 245 mg, i gcomparáid le 84% agus 80% sa lámh stavudine. Ag 144 seachtaine, bhí comhréir na n-othar le VEID-1 RNA faoi bhun 400 cóip/ml agus 50 cóip/ml 71% agus 68% faoi seach sa lámh tenofovir disoproxil 245 mg, i gcomparáid le 64% agus 63% sa lámh stavudine.

Bhí an meánathrú ón mbunlíne le haghaidh comhaireamh VEID-1 RNA agus CD4 ag 48 seachtaine de chóireáil comhchosúil sa dá ghrúpa cóireála (-3.09 agus -3.09 log₁₀ cóipeanna/ml; +169 agus

167 cealla/mm³ sna grúpaí tenofovir disoproxil 245 mg agus stavudine, faoi seach). Ag 144 seachtaine cóireála, d'fhan an meánathrú ón mbunlíne comhchosúil sa dá ghrúpa cóireála (-3.07 agus -3.03 cóipeanna log₁₀ /ml; +263 agus +283 cealla/mm³ sna grúpaí tenofovir disoproxil 245 mg agus stavudine, faoi seach). Chonacthas freagairt chomhsheasmhach ar chóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg beag beann ar chomhaireamh bunlíne VEID-1 RNA agus CD4.

Tharla an sóchán K65R i gcéatadán beagán níos airde d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil ná sa ghrúpa rialaithe gníomhach (2.7% i gcomparáid le 0.7%). Tháinig frithsheasmhacht Efavirenz nó lamivudine roimh nó comhtharlú le forbairt K65R i ngach cás. Bhí VEID ag ocht n-othar a léirigh K65R sa ghéag tenofovir disoproxil 245 mg, tharla 7 gcinn díobh seo le linn na chéad 48 seachtaine den chóireáil agus an ceann deireanach le linn na seachtaine 96. Níor tugadh faoi deara aon fhorbairt eile K65R go dtí seachtain 144. D'fhorbair othar amháin sa ghéag tenofovir disoproxil ionadú K70E sa víreas. Ó na hanailísí géinitíopacha agus feinitíopacha araon, ní raibh aon fhianaise ar bhealaí eile friotaíochta in aghaidh tenofovir.

Sonraí a bhaineann le HBV

Gníomhaíocht frithvíreasach HBV in vitro: Rinneadh measúnú ar ghníomhaíocht frithvíreasach *in vitro* tenofovir in aghaidh HBV sa líne chill HepG2 2.2.15. Bhí na luachanna EC₅₀ do tenofovir sa raon 0.14 go 1.5 µmol/l, le luachanna CC₅₀ (tiúchan cíteatocsaineachta 50%) > 100 µmol/l.

Friotaíocht: Níor sainithníodh aon sócháin HBV a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil (féach Éifeachtúlacht agus sábháilteacht chliniciúil). I dtástálacha cille-bhunaithe, léirigh tréithchineálacha HBV a léirigh na sócháin rtV173L, rtL180M, agus rtM204I/V a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh lamivudine agus telbivudine go raibh claonadh i leith tenofovir idir 0.7- agus 3.4-huaire níos mó ná víreas de chineál fiáin. Léirigh tréithchineálacha HBV a léirigh na sócháin rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V agus rtM250V a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh entecavir so-ghabhálacht i leith tenofovir idir 0.6- agus 6.9-huaire níos mó ná an víreas fiáin. Léirigh tréithchineálacha HBV a léirigh na sócháin friotaíochta-bhaineann le adefovir rtA181V agus rtN236T go raibh siad so-ghabhálach i leith tenofovir idir 2.9- agus 10- huaire níos mó ná an víreas fiáin. D'fhan víris ina raibh an sóchán rtA181T so-ghabhálach do tenofovir le luachanna EC₅₀ 1.5-huaire níos mó ná an víreas fiáin.

Éifeachtúlacht chliniciúil agus sábháilteacht

Tá léiriú tairbhí tenofovir disoproxil i ngalar cúitithe agus díchúitithe bunaithe ar fhreagraí víreolaíocha, bithcheimiceacha agus séireolaíocha i ndaoine fásta a bhfuil HBeAg dearfach agus HBeAg diúltach heipitíteas ainsealach B acu. I measc na n-othar cóireáilte bhí iad siúd a bhí cóireáil-saonta, a raibh taithí acu ar-lamivudine, a raibh taithí acu ar adefovir dipivoxil agus othair a raibh sócháin friotaíochta lamivudine agus/nó adefovir dipivoxil orthu ag bunlíne. Léiríodh sochar freisin bunaithe ar fhreagraí histeolaíocha in othair chúitithe.

Taithí in othair a bhfuil galar ae cúitithe orthu ag 48 seachtaine (staidéir GS-US-174-0102 and GS-US-174-0103)

Léirítear torthaí 48 seachtaine ó dhá staidéar randamacha, céim 3 dall-dúbailte a dhéanann comparáid idir tenofovir disoproxil agus adefovir dipivoxil in othair aosacha a bhfuil galar ae cúitithe orthu i dTábla 3 thíos. Rinneadh staidéar GS-US-174-0103 in 266 othar HBeAg dhearfach (randamach agus cóireáilte) agus rinneadh staidéar GS-US-174-0102 in 375 othar (randamach agus cóireáilte) diúltach do HBeAg agus dearfach do HBeAb.

Sa dá staidéar seo bhí tenofovir disoproxil i bhfad níos fearr ná adefovir dipivoxil le haghaidh críochphointe éifeachtúlachta príomhúla na freagartha iomlán (sainmhínithe mar leibhéil HBV DNA < 400 cóip/ml agus feabhsú scóir necro-athlastach Knodell de 2 pointe ar a laghad gan dul in olcas i fiobróis Knodell). Bhain cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg freisin le cion i bhfad níos mó othar a raibh cóipeanna HBV DNA < 400 /ml orthu, i gcomparáid le cóireáil adefovir dipivoxil 10 mg. Bhain an dá chóireáil torthaí comhchosúla amach maidir le freagairt histeolaíoch (sainithe mar fheabhsú scóir necro-athlastach Knodell de 2 pointe ar a laghad gan dul in olcas i fiobróis Knodell) ag seachtain 48 (féach Tábla 3 thíos).

I staidéar GS-US-174-0103 bhí céatadán i bhfad níos mó othar sa ghrúpa tenofovir disoproxil ná sa ghrúpa adefovir dipivoxil tar éis ALT a normalú agus caillteanas HBsAg bainte amach acu ag seachtain 48 (féach Tábla 3 thíos).

Tábla 3: Paraiméadair éifeachtúlachta in othair chúitithe HBeAg diúltach agus HBeAg dearfach ag seachtain 48

	Staidéar 174-0102 (HBeAg diúltach)		Staidéar 174-0103 (HBeAg dearfach)	
Paraiméadar	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Comhlíonta freagairt (%)^a	71*	49.	67*	12.
Histeolaíocht Freagra histeolaíochta(%) ^b	72.	69.	74.	68.
Laghdú airmheánach HBV DNA ón mbunlíne ^c (log ₁₀ cóipeanna/ml)	-4.7*	-4.0.	-6.4*	-3.7.
HBV DNA (%) < 400 cóipeanna/ml (< 69 IU/ml)	93*	63.	76*	13.
ALT (%) Normalaithe ALT ^d	76.	77.	68*	54.
Séireolaíocht (%) HBeAg caillteanas/seirithiontú HBsAg caillteanas/seirithiontú	n/a 0/0	n/a 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

* p-luach i gcoinne adefovir dipivoxil < 0.05.

^a Freagra iomlán a shainmhínítear mar leibhéil DNA HBV < 400 cóip / ml agus feabhsú scór necra-athleastaigh Knodell de 2 phointe ar a laghad gan dul in olcas i fíobrós Knodell.

^b Feabhsú scór necra-athleastaigh Knodell de 2 phointe ar a laghad gan dul in olcas i bhfíobrós Knodell.

^c Ní léiríonn an t-athrú airmheánach ó bhunlíne HBV DNA ach an difríocht idir bunlíne HBV DNA agus teorainn braite (LOD) na measúnachta.

^d Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar normalú ALT ach othair le ALT os cionn ULN ag an mbunlíne.

n/a = Ní bhaineann le hábhar.

Bhain Tenofovir disoproxil le cion i bhfad níos mó othar le HBV DNA do-bhraite (< 169 cóipeanna/ml [< 29 IU/ml]; teorainn chainníochtaithe mheasúnacht HBV Roche Cobas Taqman), i gcomparáid le adefovir dipivoxil (staidéar GS-US-174-0102; 91%, 56% and staidéar GS-US-174-0103; 69%, 9%), faoi seach.

Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil inchomparáide in othair núicléisíd-saonta (n = 51) agus núicléisíd-saonta (n = 375) agus in othair le gnáth-ALT (n = 21) agus ALT neamhghnácha (n = 405) ag bunlíne nuair a bhí staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103. comhcheangailte. Cuireadh cóireáil le lamivudine roimhe seo ag daichead-naoi de na 51 othar a raibh taithí acu ar -núicléasíde. D'éirigh le seachtó-trí faoin gcéad de na hothair a raibh taithí acu ar núicléasíd-agus 69% d'othair núicléasaigh-saonta freagairt iomlán ar chóireáil; Bhain 90% de na hothair a raibh taithí acu ar núicléasíde-agus 88% d'othair núicléasaigh-naí amach cosc HBV DNA < 400 cóip/ml. Bhain gach othar le gnáth-ALT ag an mbunlíne agus 88% d'othair le ALT neamhghnácha ag an mbunlíne cosc HBV DNA < 400 cóip/ml.

Taithí níos faide ná 48 seachtaine i staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103

I staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103, tar éis cóireáil dall-dúbailte a fháil ar feadh 48 seachtaine (ceachtar tenofovir disoproxil 245 mg nó adefovir dipivoxil 10 mg), rolladh othair anonn gan aon bhriseadh ar chóireáil chuig lipéad-oscail tenofovir disoproxil. I staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103, lean 77% agus 61% d'othair sa staidéar go 384 seachtaine,

faoi seach. Ag seachtainí 96, 144, 192, 240, 288 agus 384, coinníodh cosc víreasach, freagairtí bithcheimiceacha agus séireolaíocha le cóireáil leanúnach díoproxil tenofovir (féach Táblaí 4 agus 5 thíos).

Tábla 4: Paraiméadair éifeachtúlachta in othair chúitithe HBeAg diúltach le linn na seachtaine 96, 144, 192, 240, 288 agus 384 cóireáil lipéad-oscailte

	Staideár 174-0102 (HBeAg diúltach)											
Paraiméadar ^a	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Seachtain	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 cóipeanna/ml (< 69 IU/ml)	90.	87.	84.	83.	80.	74.	89.	88.	87.	84.	84.	76.
ALT (%) Normalaithe ALT ^d	72.	73.	67.	70.	68.	64.	68.	70.	77.	76.	74.	69.
Séireolaíocht (%) HBeAg caillteanas/ serotiontú	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 caillteanas/ serotiontú	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 Bunaithe ar algartam Meastóireachta Fadtéarmach (Anailís LTE) - Tá othair a scoir den staidéar ag am ar bith roimh sheachtain 384 mar gheall ar chríochofhointe sainithe prótacail, chomh maith leo siúd a chríochnaigh seachtain 384, san áireamh san ainmneoir.

^b 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dúbailte-dall agus lipéad-oscailte 48 seachtaine ina dhiaidh.

^c 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 48 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^d Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar normalú ALT ach othair le ALT os cionn ULN ag an mbunlíne.

^e 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine le lipéad-oscailte.

^f 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^g 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^h 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

ⁱ 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 192 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^j 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 192 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^k D'éirigh othar amháin sa ghrúpa seo HBsAg diúltach den chéad uair ag an gcuart 240 seachtaine agus bhí sé ar siúl sa staidéar tráth an scoite sonraí. Mar sin féin, deimhníodh caillteanas HBsAg an ábhair ag an gcuart ina dhiaidh sin.

^l 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 240 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^m 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 240 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

ⁿ Is éard atá sna figiúirí a chuirtear i láthair ná céatadáin charnacha bunaithe ar anailís Kaplan Meier gan sonraí a bailíodh tar éis emtricitabine a chur le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil (KM-TDF) a áireamh.

^o 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte.

^p 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

n/a = Ní bhaineann le hábhar.

Tábla 5: Paraiméadair éifeachtúlachta in othair chúitithe HBeAg dearfach le linn na seachtaine 96, 144, 192, 240, 288 agus 384 cóireáil lipéad-oscailte

Paraiméadar ^a	Staideár 174-0103 (HBeAg dearfach)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Seachtain	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 cóipeanna/ml (< 69 IU/ml)	76.	72.	68.	64.	61.	56.	74.	71.	72.	66.	65.	61.
ALT (%) Normalaithe ALT ^d	60.	55.	56.	46.	47.	47.	65.	61.	59.	56.	57.	56.
Séireolaíocht (%)												
HBsAg caillteanas/ serotiontú	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 caillteanas/ serotiontú	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 Bunaithe ar algartam Meastóireachta Fadtéarmach (Anailís LTE) - Tá othair a scoir den staidéar ag am ar bith roimh sheachtain 384 mar gheall ar chríochofhointe sainithe prótacail, chomh maith leo siúd a chríochnaigh seachtain 384, san áireamh san ainmneoir.

^b 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dúbailte-dall agus lipéad-oscailte 48 seachtaine ina dhiaidh.

^c 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 48 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^d Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar normalú ALT ach othair le ALT os cionn ULN ag an mbunlíne.

^e 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine le lipéad-oscailte.

^f 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^g Is éard atá sna figiúirí a chuirtear i láthair ná céatadáin charnacha bunaithe ar anailís Kaplan Meier lena n-áirítear sonraí a bailíodh tar éis emtricitabine a chur le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil (KM-ITT).

^h 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte.

ⁱ 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^j 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus 192 seachtaine le lipéad-oscailte.

^k 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 192 seachtaine lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^l Is céatadáin charnacha iad na figiúirí a chuirtear i láthair bunaithe ar anailís Kaplan Meier gan sonraí a bailíodh tar éis emtricitabine a chur le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil (KM-TDF) a áireamh.

^m 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus lipéad-oscailte 240 seachtaine ina dhiaidh.

ⁿ 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 240 seachtaine lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^o 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte.

^p 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

Bhí sonraí bonnlíne péireáilte agus sonraí bithóipse ae seachtaine 240 ar fáil d'othair 331/489 a d'fhan i staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103 ag seachtain 240 (féach Tábla 6 thíos). Ní raibh aon athrú nó feabhas ar fhiobróis ag nócha a cúig faoin gcéad (225/237) d'othair gan cirrhosis ag an mbunlíne agus 99% (93/94) d'othair a raibh cirrhosis ag an mbunlíne orthu (scór fiobróis Ishak). As na 94 othar a raibh cirrhosis orthu ag an mbunlíne (scór fiobróis Ishak: 5-6), ní raibh aon athrú ar scór fiobróis Ishak ag 26% (24) agus d'fhulaing 72% (68) cúlchéimniú cirrhosis faoi sheachtain 240 le laghdú ar scór fiobróis Ishak. ar a laghad 2 pointe.

Tábla 6: Freagra histeolaíoch (%) in ábhair chúitithe HBeAg diúltach agus HBeAg dearfach ag seachtain 240 i gcomparáid leis an mbunlíne

	Staidéar 174-0102 (HBeAg diúltach)		Staidéar 174-0103 (HBeAg dearfach)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Histological response ^{a,b} (%)	88. [130/148]	85. [63/74]	90. [63/70]	92. [36/39]

^a Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar histeolaíocht ach othair a raibh na sonraí bithóipse ae a bhí ar fáil acu (In easnamh = Eisithe) faoi sheachtain 240. Eisiatar freagra tar éis emtricitabine a chur leis (17 ábhar san iomlán sa dá staidéar).

^b Feabhsú scór necro-athlastach Knodell de 2 phointe ar a laghad gan dul in olcas i scór fiobróis Knodell.

^c 48 seachtaine tenofovir disoproxil dall dúbailte agus lipéad oscailte suas le 192 seachtaine ina dhiaidh.

^d 48 seachtain adefovir dipivoxildall dúbailte agus suas le 192 seachtaine lipéad oscailte tenofovir disoproxil.

Taithí in othair le comh-ionfhabhtú VEID agus taithí lamivúdine roimhe seo

I staidéar rialaithe randamach, dall-dúbailte 48-seachtaine, ar tenofovir disoproxil 245 mg in othair aosacha atá comh-fhabhtaithe le VEID-1 agus le heipitíteas B ainsealach a raibh taithí lamivúdine acu roimhe seo (staidéar ACTG 5127), ba iad na meánleibhéil séiream HBV DNA ag bunlíne in othair a ndearnadh randamacht orthu go dtí an ghéag tenofovir ná 9.45 log₁₀ cóipeanna/ml (n = 27). Bhain cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg le meánathrú ar séiream HBV DNA ón mbunlíne, sna hothair a raibh sonraí 48-seachtaine ina leith, de -5.74 log₁₀ cóipeanna/ml (n = 18). Ina theannta sin, bhí gnáth ALT ag 61% d'othair le linn na seachtaine 48.

Taithí in othair a bhfuil macasamhlú víreasach leanúnach acu (staidéar GS-US-174-0106)

Rinneadh éifeachtúlacht agus sábháilteacht tenofovir disoproxil 245 mg nó tenofovir disoproxil 245 mg móide 200 mg emtricitabine a mheas i staidéar randamach, dall-dúbailte (staidéar GS-US-174-0106), in othair HBeAg dearfach agus HBeAg a raibh aosach diúltach acu. víréimeas marthanach (HBV DNA ≥ 1,000 cóip/ml) agus adefovir dipivoxil 10 mg á fháil ar feadh níos mó ná 24 seachtaine. Ag an mbunlíne, rinneadh cóireáil le lamivudine roimhe seo ar 57% d'othair a ndearnadh randamacht orthu go tenofovir disoproxil i gcomparáid le 60% d'othair randamach chuig emtricitabine plus tenofovir disoproxil. Ar an iomlán ag seachtain 24, bhí 66% (35/53) d'othair le HBV DNA < 400 cóip/ml (< 69 IU/ml) i gcomparáid le 69% (36/52) d'othair ar cuireadh cóireáil orthu le emtricitabine móide tenofovir mar thoradh ar chóireáil le tenofovir disoproxil díphróxil (p = 0.672). Ina theannta sin bhí HBV DNA (< 169 cóip/ml [< 29 IU/ml]; do-bhraite ag 55% (29/53) d'othair ar cuireadh cóireáil orthu le tenofovir disoproxil; teorainn chainníochtaithe mheasúnacht HBV Roche Cobas TaqMan) i gcomparáid le 60% (31/52) othar ar cuireadh cóireáil orthu le emtricitabine móide tenofovir disoproxil (p = 0.504). Is deacair comparáidí idir grúpaí cóireála i ndiaidh seachtaine 24 a léirmhíniú ós rud é go raibh an rogha ag imscrúdaitheoirí cóireáil a dhianú chuig emtricitabine lipéad-oscailte móide tenofovir disoproxil. Tá staidéir fhad-téarmacha ar siúl chun tairbhe/riosca bithteiripe le emtricitabine plus tenofovir disoproxil in othair mhona-ionfhabhtaithe HBV a mheas.

Taithí in othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu ag 48 seachtaine (staidéar GS-US-174-0108)

Is éard atá i Staidéar GS-US-174-0108 ná staidéar randamach, dall-dúbailte, rialaithe gníomhach a dhéanann meastóireacht ar shábháilteacht agus ar éifeachtúlacht tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabine móide tenofovir disoproxil (n = 45), agus entecavir (n = 22), in othair a bhfuil galar ae díchúitithe acu. Sa ghéag cóireála tenofovir disoproxil, bhí meánscore CPT de 7.2 ag othair, meánscore HBV DNA de 5.8 log₁₀cóip/ml agus meánscore ALT de 61 U/l ag an mbunlíne. Bhí ar a laghad 6 mhí de thaithí lamivúdine roimhe seo ag daichead-dó faoin géad (19/45) d'othair, bhí taithí adefovir dipivudine roimhe seo ag 20% (9/45) d'othair agus bhí lamivudine agus/nó adefovir ag 9 as 45 othar (20%) sócháin friotaíochta dipivoxil ag bunlíne. Cuireadh deireadh leis na críochphointí sábháilteachta comh-bhunaidh mar gheall ar theagmhas díobhálach agus deimhníodh méadú ar séiream creatinine ≥ 0.5 mg/dl nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg/dl.

In othair le scóir CPT ≤ 9 , bhain 74% (29/39) de tenofovir disoproxil, agus 94% (33/35) de ghrúpaí cóireála emtricitabine móide tenofovir disoproxil amach HBV DNA < 400 cóip/ml tar éis 48 seachtaine de chóireáil.

Ar an iomlán, tá na sonraí a fhaightear ón staidéar seo ró-theoranta chun aon chonclúidí cinntitheacha a bhaint amach maidir le comparáid a dhéanamh idir emtricitabine plus tenofovir disoproxil versus tenofovir disoproxil, (féach Tábla 7 thíos).

Tábla 7: Paraiméadair sábháilteachta agus éifeachtúlachta in othair dhíchúitithe ag seachtain 48

Paraiméadar	Staidéar 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg nó 1 mg) n = 22
Teip infhulaingteachta (scor buan den druga staidéir mar gheall ar AE a tháinig chun cinn le cóireáil) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Méadú deimhnithe ar creatínín séiream ≥ 0.5 mg/dl ón mbunlíne nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 cóipeanna/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Gnáth ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 laghdú pointe ar CPT ón mbunlíne n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Athrú meánach ón mbunlíne sa scór CPT	-0.8.	-0.9.	-1.3.
Athrú meánach ón mbunlíne sa scór MELD	-1.8.	-2.3.	-2.6.

^a p-luach ag déanamh comparáide idir na lámha comhcheangailte-tenofovir ina bhfuil an lámh *in aghaidh* an ghéag entecavir = 0.622,

^b p-luach ag déanamh comparáide idir na lámha comhcheangailte-tenofovir ina bhfuil an lámh *in aghaidh* an ghéag entecavir = 1.000.

Taithí níos faide ná 48 seachtaine i staidéar GS-US-174-0108

Ag baint úsáide as anailís neamhchríochnaitheach/lasc = teip, bhain 50% (21/42) de na hábhair a fuair tenofovir disoproxil, 76% (28/37) de na hábhair a fhaigheann emtricitabine móide tenofovir disoproxil agus 52% (11/21) de na hábhair a fuair entecavir HBV DNA < 400 cóip/ml ag seachtain 168.

Taithí in othair a bhfuil HBV lamivudine-frithsheasmhach orthu ag 240 seachtaine (staidéar GS-US-174-0121)

Rinneadh éifeachtúlacht agus sábháilteacht 245 mg tenofovir disoproxil a mheas i staidéar randamach, dall-dúbailte (GS-US-174-0121) in othair HBeAg dearfach agus HBeAg diúltach (n = 280) a bhfuil galar ae cúitithe orthu, víremia (HBV DNA $\geq 1,000$ IU/ml), agus fianaise ghéinitópach ar fhriotaíocht lamivúdine (rtM204I/V +/- rtL180M). Ní raibh sócháin friotaíochta bainteach le adefovir ag bunlíne ach ag cúigear. Rinneadh céad daichead a haon agus 139 ábhar aosach a randamach chuig lámh cóireála tenofovir disoproxil agus emtricitabine móide tenofovir disoproxil, faoi seach. Bhí déimeagrafaic bhunlíne comhchosúil idir an dá ghéag cóireála: Ag an mbunlíne, bhí 52.5% de na hábhair HBeAg diúltach, bhí 47.5% HBeAg dearfach, b'ionann meánleibhéal HBV DNA agus 6.5 log₁₀ cóipeanna/ml, agus ba é an meánleibhéal ALT ná 79 U/l, faoi seach.

Tar éis 240 seachtaine de chóireáil, bhí HBV DNA < 400 cóip/ml ag 117 de 141 ábhar (83%) a rinne randamach go tenofovir disoproxil, agus bhí normalú ALT ag 51 ábhar as 79 (65%). Tar éis 240 seachtaine de chóireáil le emtricitabine móide tenofovir disoproxil, bhí HBV DNA < 400 cóip/ml ag 115 ábhar as 139 (83%), agus bhí normalú ALT ag 59 ábhar as 83 (71%). I measc na n-ábhar HBeAg dearfach a randamacháíodh go tenofovir disoproxil, bhí caillteanas HBeAg i 16 de 65 ábhar (25%), agus bhain 8 de 65 ábhar (12%) sero-chomhshó frith-HBe le seachtain 240. Sna hábhair HBeAg dearfach a randamacháíodh go emtricitabine móide tenofovir disoproxil, bhain 13 ábhar as 68 (19%) caillteanas HBeAg, agus bhain 7 ábhar as 68 ábhar (10%) sero-chomhshó frith-HBe le seachtain 240. Bhain dhá ábhar randamach go tenofovir disoproxil caillteanas HBsAg faoi Sheachtain 240, ach níor bhain siad séirea-thiontú go frith-HBanna. Bhain cúig ábhar randamach chuig emtricitabine móide tenofovir disoproxil caillteanas HBsAg, agus d'fhulaing 2 de na 5 ábhar seo séirea-thiontú go frith-HBanna.

Friotaíocht chliniciúil

Rinne ceithre chéad fiche sé othar HBeAg diúltach (GS-US-174-0102, n = 250) agus HBeAg dearfach (GS-US-174-0103, n = 176) randamach ar dtús chuig cóireáil dall-dúbailte tenofovir déphroxil agus ansin aistrigh siad go dtí lipéad-oscailte rinneadh measúnú ar chóireáil tenofovir disoproxil le haghaidh athruithe géinitíopacha i bpolaiméaráis HBV ón mbunlíne. Measúnuithe géinitíopacha a rinneadh ar gach othar le HBV DNA > 400 cóipeanna/ml ag seachtain 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) agus 384 (n = 2) de tenofovir monateiripe disoproxil léirigh nach bhfuil aon sócháin a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil forbartha.

Rinne dhá chéad agus cúig othar déag HBeAg diúltach (GS-US-174-0102, n = 125) agus HBeAg dearfach (GS-US-174-0103, n=90) othair randamach ar dtús chuig cóireáil déipivoxil adefovir dall-dúbailte agus ansin d'athraigh siad go dtí lipéad-oscailte rinneadh cóireáil tenofovir disoproxil le haghaidh athruithe géinitíopacha i HBV polaiméaráis ón mbunlíne. Rinneadh meastóireachtaí géinitíopacha ar gach othar a bhfuil HBV DNA > 400 cóipeanna/ml orthu ag seachtain 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) agus 384 (n = 2) de tenofovir monateiripe disoproxil léirigh nach bhfuil aon sócháin a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil forbartha.

I staidéar GS-US-174-0108, fuair 45 othar (lena n-áirítear 9 othar le sócháin friotaíochta lamivudine agus/nó adefovir dipivoxil ag bunlíne) tenofovir disoproxil ar feadh suas le 168 seachtaine. Bhí sonraí géinitíopacha ó bhunlíne péireáilte agus ar aonróa cóireála HBV ar fáil do 6/8 othar le HBV DNA > 400 cóip/ml ag seachtain 48. Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo. Rinneadh anailís ghéinitíopach ar 5 ábhar sa tseachtain postála láimhe tenofovir disoproxil 48. Níor aimsíodh aon ionadaí aimínaigéad a bhaineann le friotaíocht tenofovir disoproxil in aon ábhar.

I staidéar GS-US-174-0121, fuair 141 othar a raibh ionadaí friotaíochta lamivudine acu ag an mbunlíne tenofovir disoproxil ar feadh suas le 240 seachtaine. Le chéile, bhí 4 othar a raibh taithí acu ar eipeasóid víréimeach (HBV DNA > 400 cóip/ml) ag an bpointe ama deiridh ar TDF. Ina measc, bhí sonraí seichimh ó bhunlíne péireáilte agus ar aonráidí cóireála HBV ar fáil do 2 as 4 othar. Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo.

I staidéar péidiatraiceach (GS-US-174-0115), fuair 52 othar (lena n-áirítear 6 othar le sócháin friotaíochta lamivudine ag an mbunlíne) tenofovir disoproxil dalláilte ar feadh suas le 72 seachtaine agus ansin d'athraigh 51/52 othar go tenofovir disoproxil lipéad oscailte (grúpa TDF-TDF). Rinneadh meastóireachtaí géinitíopacha ar gach othar laistigh den ghrúpa seo le HBV DNA > 400 cóipeanna/ml ag seachtain 48 (n = 6), seachtain 72 (n = 5), seachtain 96 (n = 4), seachtain 144 (n = 2), agus seachtain 192 (n = 3). Fuair caoga-ceathair othar (lena n-áirítear 2 othar le sócháin friotaíochta lamivudine ag an mbunlíne) cóireáil phlaicéabó dalláilte ar feadh 72 seachtaine, agus 52/54 othar ina dhiaidh sin le tenofovir disoproxil (grúpa PLB-TDF). Rinneadh meastóireachtaí géinitíopacha ar gach othar laistigh den ghrúpa seo le HBV DNA > 400 cóip/ml ag seachtain 96 (n = 17), seachtain 144

(n = 7), agus seachtain 192 (n = 8). Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo.

I staidéar péidiatraiceach (GS-US-174-0144), bhí sonraí géinitíopacha ó bhunlíne péireáilte agus ar aonráidí cóireála HBV ó othair a fuair tenofovir disoproxil dall ar fáil do 9 n-othar as 10 sa tseachtain 48 a raibh plasma HBV DNA acu > 400 cóipeanna/ mL. Sonraí géineitíopacha ó bhunlíne péireáilte agus ar chóireáil Aonraítear HBV ó othair a d'aistrigh go tenofovir disoproxil lipéad oscailte ó tenofovir disoproxil dalláilte (grúpa TDF-TDF) nó ó phlaicéabó (grúpa PLB-TDF) tar éis 48 seachtaine de chóireáil dalláilte ar a laghad a bheith ar fáil le haghaidh 12 as 16 othar ag an tseachtain 96, 4 as 6 othar sa tseachtain 144 agus 4 othar as 4 sa tseachtain 192 a raibh plasma HBV DNA acu > 400 cóip/ml. Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo faoi sheachtainí 48, 96, 144 nó 192.

Daonra péidiatrach

VEID-1: I staidéar GS-US-104-0321, cuireadh cóireáil ar 87 VEID-1 othar a raibh taithí acu ar-chóireáil 12 go < 18 bliain d'aois le tenofovir disoproxil (n = 45) nó phlaicéabó (n = 42) i gcomhar le córas cúltra optamaithe (OBR) ar feadh 48 seachtaine. Mar gheall ar theorainneacha an staidéir, níor léiríodh tairbhe tenofovir disoproxil thar phlaicéabó bunaithe ar leibhéil plasma VEID-1 RNA ag seachtain 24. Mar sin féin, táthar ag súil le sochar don daonra ógánach bunaithe ar eachtarshuíomh sonraí aosach agus sonraí cógaschinéiteacha comparáideacha (féach cuid 5.2).

In othair a fuair chóireáil le tenofovir disoproxil nó phlaicéabó, ba é -1.004 agus -0.809 an meánscore don dromlach lumbach BMD Z-, agus ba é an meánscore BMD -corp – -0.866 agus -0.584, faoi seach, ag an mbunlíne. Ba iad na meánathruithe ag seachtain 48 (deireadh na céime dall-dúbailte) ná -0.215 agus -0.165 i score BMD Z an dromlach lumbach, agus -0.254 agus -0.179 i score iomlán coirp BMD Z-do na grúpaí tenofovir disoproxil agus phlaicéabó, faoi seach. Bhí an meánráta gnóthachain BMD níos lú sa ghrúpa tenofovir disoproxil i gcomparáid leis an ngrúpa phlaicéabó. Ag seachtain 48, bhí caillteanas suntasach BMD spine lumbar ag seisear ógánach sa ghrúpa tenofovir disoproxil agus ógánach amháin sa ghrúpa phlaicéabó (arna shainmhíniú mar chaillteanas > 4%). I measc 28 othar a fuair 96 seachtaine de chóireáil le tenofovir disoproxil, tháinig laghdú ar scóir BMD Z--0.341 don dromlach lumbach agus -0.458 don chorp iomlán.

I staidéar GS-US-104-0352, rinneadh randamacht ar 97 othar a raibh taithí-acu ar chóireáil 2 go < 12 bliana d'aois le cosc cobhsaí, víreolaíoch ar réimeanna ina bhfuil stavudine nó zidovudine chun an réimeas tenofovir disoproxil (n = 48) a chur in ionad stavudine nó zidovudine nó leanúint ar aghaidh (n = 49) ar feadh 48 seachtaine. Ag seachtain 48, bhí tiúchan VEID-1 RNA < 400 cóip/ml ag 83% d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 92% d'othair sa ghrúpa cóireála stavudine nó zidovudine. Bhí tionchar go príomha ar an difríocht i líon na n-othar a choinnigh < 400 cóip/ml ag seachtain 48 ag an líon níos airde scortha sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil. Nuair a fágadh sonraí a bhí in easnamh as an áireamh, bhí tiúchan VEID-1 RNA < 400 cóip/ml ag 91% d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 94% d'othair sa ghrúpa cóireála stavudine nó zidovudine < 400 cóip/ml sa tseachtain 48.

Tuairiscíodh laghduithe ar BMD in othair péidiatraiceacha. In othair a fuair chóireáil le tenofovir disoproxil, nó stavudine nó zidovudine, ba é an meánscore BMD Z- an dromlach lumbach ná -1.034 agus -0.498, agus ba é an meánscore BMD Z-corp – -0.471 agus -0.386, faoi seach, ag an mbunlíne. Ba iad na meánathruithe ag seachtain 48 (deireadh na céime randamaithe) ná 0.032 agus 0.087 sa spine lumbar BMD Z-score, agus -0.184 agus -0.027 i gcorp iomlán BMD Z-score do na grúpaí tenofovir disoproxil agus stavudine nó zidovudine, faoi seach. Bhí meánráta gnóthachain chnámh droma lumbar ag seachtain 48 cosúil leis idir an grúpa cóireála tenofovir disoproxil agus an grúpa cóireála stavudine nó zidovudine. Bhí gnóthachan cnámh comhlacht iomlán níos lú sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil i gcomparáid leis an ngrúpa cóireála stavudine nó zidovudine. Níor bhain caillteanas suntasach (> 4%) BMD spine lumbar le haon ábhar cóireáilte tenofovir disoproxil agus aon ábhar cóireáilte stavudine nó zidovudine le seachtain 48. Tháinig laghdú -0.012 ar scóir BMD Z-don dromlach lumbach agus faoi -0.338 don chorp iomlán sna 64 ábhar ar cuireadh cóireáil orthu le tenofovir disoproxil ar feadh 96 seachtaine. Níor coigeartaíodh scóir BMD Z-score i gcomhair airde agus meáchain.

I staidéar GS-US-104-0352, 8 as 89 othar pédiatraiceach (9.0%) faoi lé tenofovir disoproxil druga staidéir scortha de bharr teagmhais dhíobhálacha duánach. Bhí torthaí saotharlainne ag cúig ábhar (5.6%) a bhí comhsheasmhach go clínicíúil le feadánpaite duánach proximal, ar scoir 4 díobh teiripe tenofovir disoproxil (nochtadh airmheánach tenofovir disoproxil 331 seachtaine).

Heipitíteas ainsealach B: I staidéar GS-US-174-0115 106 othar HBeAg diúltach agus HBeAg dearfach d'aois 12 go < 18 mbliana le hionfhabhtú ainsealach HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ cóip/ml, séiream ardaithe ALT ($\geq 2 \times$ ULN) nó stair leibhéil ardaithe séiream ALT le 24 mí anuas] déileáladh le tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) nó phlaicéabó (n = 54) ar feadh 72 seachtaine. Caithfidh go raibh na hábhair naíve i leith tenofovir disoproxil, ach d'fhéadfadh réimis bunaithe ar interferon a bheith faighte acu (> 6 mhí roimh an scagadh) nó aon disoproxil neamh-tenofovir eile ina raibh teiripe núcléisíd/núcléitíde frith-HBV ó bhéal (> 16 seachtaine roimh an scagadh). Ag seachtain 72, bhí HBV DNA < 400 cóipeanna/ml ag 88% (46/52) d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 0% (0/54) d'othair sa ghrúpa phlaicéabó. Bhí ALT normalaithe ag seachtó ceathair faoin gcéad (26/35) d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil ag seachtain 72 i gcomparáid le 31% (13/42) sa ghrúpa phlaicéabó. Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil inchomparáide in othair núcléisíd/núcléitíd-saonta (n = 20) agus le taithí núcléisíd/núcléitíd (n = 32), lena n-áirítear othair atá frithsheasmhach in aghaidh lamivudine (n = 6). Bhain nócha a cúig faoin gcéad de na hothair núcléisíd/núcléitíd-saonta, 84% de na hothair a raibh taithí núcléisíd/núcléitíd, agus 83% d'othair atá frithsheasmhach in aghaidh lamivudine amach HBV DNA < 400 cóipeanna/ml sa tseachtain 72. Bhí taithí lamivudine roimhe seo ag 31 de na 32 othar le taithí núcléisíd/núcléitíd. Ag seachtain 72, bhí 96% (27/28) d'othair imdhíon-ghníomhacha (HBV DNA $\geq 10^5$ cóip/ml, séiream ALT > 1.5 x ULN) sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 0% (0/32) d'othair sa bhí cóipeanna HBV DNA < 400 /ml ag an ngrúpa phlaicéabó. Bhí gnáth-ALT ag seachtó cúig faoin gcéad (21/28) de na hothair imdhíonachta-ghníomhacha sa ghrúpa tenofovir disoproxil ag seachtaine 72 i gcomparáid le 34% (11/32) sa ghrúpa phlaicéabó.

Tar éis 72 seachtaine de chóireáil randamach dalláilte, d'fhéadfadh gach duine is ábhar do chóireáil tenofovir disoproxil lipéad oscailte suas go seachtain 192. Tar éis seachtaine 72, coinníodh faoi chois víreolaíoch dóibh siúd a fhaigheann tenofovir disoproxil dé-dall agus tenofovir disoproxil lipéad oscailte (grúpa TDF-TDF): bhí HBV DNA < 400 ag 86.5% (45/52) de na hábhair sa ghrúpa TDF-TDF cóipeanna/ml ag seachtain 192. I measc na n-ábhar a fuair phlaicéabó le linn na tréimhse dall dúbailte, d'ardaigh céatadán na n-ábhar le HBV DNA < 400 cóip/mL go mór tar éis dóibh tosú ar chóireáil le lipéad oscailte TDF (grúpa PLB-TDF): 74.1% (40/54) de na hábhair sa ghrúpa PLB-TDF bhí HBV DNA < 400 cóip/ml ag seachtain 192. Bhí comhréir na n-ábhar le normalú ALT ag seachtain 192 sa ghrúpa TDF-TDF 75.8% (25/33) ina measc siúd a bhí HBeAg dearfach ag an mbunlíne agus 100.0% (2 ábhar as 2 ábhar) ina measc siúd a bhí HBeAg diúltach ag an mbunlíne. D'fhulaing céatadán chosúla na n-ábhar sna grúpaí TDF-TDF agus PLB-TDF (37.5% agus 41.7%, faoi seach) séiream-thiontú go frith-HBe i rith na seachtaine 192.

Tá achoimre i dTábla 8 ar shonraí Dhlúis Mhianraí Chnámh (BMD) ó Staidéar GS-US-174-0115:

Tábla 8: Meastóireacht ar Dhlúis Mhianraí Cnámh ag an mBunlíne, Seachtain 72 agus 192

	Bunlíne		Seachtain 72		Seachtain 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Meán Z-scór ^a BMD an dromlach lumbach (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)
Meánathrú an dromlach lumbach ó scór bunlíne Z-scór ^a BMD	NA	NA	-0.06. (0.320)	0.10. (0.378)	0.02. (0.548)	-0.10. (0.543)
Meán coirp iomlán Z-scór ^a BMD	-0.19. (1.110)	-0.23 (0.859)	-0.36. (1.077)	-0.12 (0.916)	-0.38 (0.934)	-0.42. (0.942)

	Bunlíne		Seachtain 72		Seachtain 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Meánathrú an coirp iomlán ó scór bunlíne Z-scóir ^a BMD	NA	NA	-0.16 (0.355)	0.09. (0.349)	-0.16. (0.521)	-0.19. (0.504)
BMD dromlach lumbach le laghdú 6% ar a laghad ^b	NA	NA	1.9% (1 suibíacht)	0%	3.8% (2 suibíacht)	3.7% (2 suibíacht)
BMD coirp iomlán le laghdú 6% ar a laghad ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1.9% (1 suibíacht)
Méan BMD an dromlach lumbach le méadú %	NA	NA	5.14%	8.08%	10.05%	11.21%
Méan BMD coirp iomlán le méadú %	NA	NA	3.07%	5.39%	6.09%	7.22%

NA = Ní bhaineann le hábhar

^a BMD Z-scóir nach bhfuil coigeartaithe le haghaidh airde agus meáchain

^b críochphointe sábháilteachta príomhúil i rith na seachtaine 72

I staidéar GS-US-174-0144, rinneadh cóireáil ar 89 othar HBeAg-diúltacha agus -dearfach idir 2 go < 12 bliana d'aois le heipitíteas B ainsealach le tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg suas go dtí dáileog uasta 245 mg (n = 60) nó phlaiceábó (n = 29) uair amháin sa lá ar feadh 48 seachtain. Caithfidh na hábhair a bheith naíve i tenofovir disoproxil, le HBV DNA > 10⁵ cóip/mL (~ 4.2 log₁₀ IU/mL) agus ALT > 1.5 × uasteorainn na gnáth (ULN) ag an scagadh. Ag Seachtain 48, bhí HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/mL) ag 77% (46 de 60) d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 7% (2 as 29) d'othair sa ghrúpa phlaiceábó. Bhí normalú ALT ag seasca sé faoin gcéad (38 as 58) d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil ag seachtain 48 i gcomparáid le 15% (4 as 27) sa ghrúpa phlaiceábó. Bhain fiche cúig faoin gcéad (14 as 56) d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil agus 24% (7 de 29) d'othair sa ghrúpa phlaiceábó séirea-thiontú HBeAg amach ag Seachtain 48.

Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil inchomparáide in ábhair cóireála-naíve agus a raibh taithí acu ar chóireáil le 76% (38/50) de chóireáil-saonta agus 80% (8/10) de na hábhair a raibh taithí acu ar chóireáil ag baint amach HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/ml) ag Seachtain 48.

Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil cosúil freisin in ábhair a bhí HBeAg-diúltach i gcomparáid leo siúd a bhí HBeAg-dearfach ag an mbunlíne le 77% (43/56) HBeAg-dearfach agus 75.0% (3/4) HBeAg-diúltach ábhair a bhaint amach HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/mL) ag Seachtain 48. Bhí dáileadh na géinitíopaí HBV ag an mbunlíne comhchosúil idir na grúpaí TDF agus Placebo. Géinitíopaí C (43.8%) nó D (41.6%) a bhí i bhformhór na n-ábhar le minicíocht níos ísle agus comhchosúil de ghéinitíopaí A agus B (6.7% an ceann). Ní raibh ach ábhar amháin randamach chuig an ngrúpa TDF ná géinitíopa E ag bunlíne. Go ginearálta, bhí freagraí cóireála ar tenofovir disoproxil cosúil le géinitíopaí A, B, C agus E [75-100% de na hábhair a baineadh amach HBV DNA < 400 cóip / mL (69 IU / mL) ag Seachtain 48] le ráta freagartha níos ísle i ábhair a bhfuil ionfhabhtú géinitíopa D orthu (55%).

Tar éis 48 seachtaine ar a laghad de chóireáil randamach dallta, d'fhéadfadh gach duine is ábhar do chóireáil tenofovir disoproxil lipéad oscailte suas go seachtain 192. Tar éis seachtaine 48, coinníodh faoi chois víreolaíoch dóibh siúd a fhaigheann tenofovir disoproxil dé-dall agus tenofovir disoproxil lipéad oscailte (grúpa TDF-TDF): bhí HBV DNA < 400 ag 83.3% (50/60) de na hábhair sa ghrúpa TDF-TDF cóipeanna/mL (69 IU/ml) ag seachtain 192. I measc na n-ábhar a fuair phlaiceábó le linn na tréimhse dall dúbailte, d'ardaigh céatadán na n-ábhar le HBV DNA < 400 cóip/mL go mór tar éis cóireáil a fháil le lipéad oscailte TDF (grúpa PLB-TDF): 62.1% (18/29) de bhí HBV DNA < 400 cóip/mL ag na hábhair sa ghrúpa PLB-TDF ag seachtain 192. Ba é 79.3% agus 59.3%, faoi seach, (bunaithe ar chritéir lárnacha saotharlainne) comhréir na n-ábhar a raibh normalú ALT orthu ag seachtain 192 sna grúpaí TDF-TDF agus PLB-TDF. Bhí taithí ag céatadán chosúla na n-ábhar sna grúpaí TDF-TDF agus PLB-TDF (33.9% agus 34.5%, faoi seach) ar sheir-chomhshó HBeAg i rith na seachtaine 192. Ní raibh taithí ag aon ábhar i gceachtar den dá ghrúpa cóireála ar sheirthiontú HBsAg i rith na seachtaine 192. Coinníodh rátaí freagartha cóireála ar tenofovir disoproxil ag seachtaine 192 do

gach géinitíopa A, B agus C (80-100%) sa ghrúpa TDF-TDF. Ag seachtain 192 tá ráta freagartha níos ísle fós le sonrú in ábhair a bhfuil ionfhabhtú géinitíopa D orthu (77%) ach le feabhas i gcomparáid le torthaí 48 seachtaine (55%).

Tá achoimre i dTábla 9 ar shonraí Dhlúis Mhianraí Chnámh (BMD) ó Staidéar GS-US-174-0144:

Tábla 9: Meastóireacht ar Dhlúis Mhianraí Cnámh ag Bunlíne, Seachtain 48 agus Seachtain 192

	Bunlíne		Seachtain 48		Seachtain 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Méan Z-scór BMD an dromlach lumbach	-0.08. (1.044)	-0.31. (1.200)	-0.09. (1.056)	-0.16. (1.213)	-0.20. (1.032)	-0.38. (1.344)
Athrú an dromlach lumbach (SD) ón Z-scór BMD bunlíne	NA	NA	-0.03. (0.464)	0.23. (0.409)	-0.15. (0.661)	0.21. (0.812)
Méan Z-scór BMD an coirp iomlán	-0.46. (1.113)	-0.34. (1.468)	-0.57. (0.978)	-0.05. (1.360)	-0.56. (1.082)	-0.31. (1.418)
Athrú an coirp iomlán (SD) ón Z-scór BMD bunlíne	NA	NA	-0.18. (0.514)	0.26. (0.516)	-0.18. (1.020)	0.38. (0.934)
Teagmhas carnach $\geq 4\%$ laghdú ón mbunlíne i BMD ^a an dromlach lumbach	NA	NA	18.3%	6.9%	18.3%	6.9%
Teagmhas carnach $\geq 4\%$ laghdú ón mbunlíne i BMD ^a an coirp iomlán	NA	NA	6.7%	0%	6.7%	0%
Méan BMD an dromlach lumbach le méadú %	NA	NA	3.9%	7.6%	19.2%	26.1%
Méan BMD coirp iomlán le méadú %	NA	NA	4.6%	8.7%	23.7%	27.7%

NA = Ní bhaineann le hábhar

a Ní raibh laghduithe $\geq 4\%$ BMD ag aon ábhar breise tar éis seachtaine 48

Tá an oibleagáid curtha siar ag an nGníomhaireacht Leigheasra Eorpach chun torthaí staidéar le Viread a chur isteach i bhfothacar amháin nó níos mó den daonra péidiatraiceach i VEID agus i heipitíteas B ainsealach (féach cuid 4.2 le haghaidh faisnéise ar úsáid phéidiatraiceach).

5.2 Airíonna cógaschinéiteacha

Is táirge eistir intuaslagtha in uisce é tenofovir disoproxil a thiontaítear go tapa in vivo go tenofovir agus formaildeád.

Déantar tenofovir a thiontú go hioncheallach go tenofovir monafosfáit agus chuig an gcomhpháirt gníomhach, tenofovir défosfáit.

Ionsú

Tar éis tenofovir disoproxil a thabhairt ó bhéal d'othair atá ionfhabhtaithe le VEID, déantar tenofovir disoproxil a ionsú go tapa agus a thiontú go tenofovir. Mar thoradh ar dáileoga iolracha de tenofovir disoproxil a riaradh le béile d'othair a raibh ionfhabhtú VEID orthu bhí meánluachanna (%CV) tenofovir C_{uas} , AUC, agus C_{ios} de 326 (36.6%) ng/ml, 3,324 (41.2%) ng·h/ml agus 64.4 (39.4%) ng/ml, faoi seach. Breathnaítear uastiúchan tenofovir i séiream laistigh d'uair an chloig tar éis an dáileog a dhéanamh sa stát troscadh agus laistigh de dhá uair an chloig nuair a thógtar iad le bia. Bhí bith-

infhaighteacht béil tenofovir ó tenofovir disoproxil in othair troscadh thart ar 25%. Chuir riarachán tenofovir disoproxil le béile ard-saill leis an mbith-infhaighteacht ó bhéal, le méadú thart ar 40% ar tenofovir AUC agus C_{uas} thart ar 14%. Tar éis an chéad dáileog de tenofovir disoproxil in othair chothaithe, bhí an C_{uas} airmheánach i séiream sa raon ó 213 go 375 ng/ml. Mar sin féin, ní raibh tionchar suntasach ag riarachán tenofovir disoproxil le béile éadrom ar chógaschinéitic tenofovir.

Dáileachán

Tar éis riarachán infhéitheach, measadh go raibh méid seasta dáileadh tenofovir thart ar 800 ml/kg. Tar éis tenofovir disoproxil a riaradh ó bhéal, déantar tenofovir a dháileadh ar an chuid is mó de na fíocháin leis na tiúchain is airde a tharlaíonn sna duáin, san ae agus san ábhar intestinal (staidéir réamhchliniciúla). Bhí an ceangal próitéine *in vitro* de tenofovir le próitéin plasma nó séiream níos lú ná 0.7 agus 7.2%, faoi seach, thar raon tiúchana tenofovir 0.01 go 25 µg/ml.

Bithchlaochlú

Chinn staidéir *in vitro* nach foshraitheanna do na heinsímí CYP450 iad tenofovir disoproxil ná tenofovir. Ina theannta sin, ag tiúchan i bhfad níos airde (thart ar 300-huaire) ná iad siúd a breathnaíodh *in vivo*, níor chuir tenofovir bac ar mheitibileacht *in vitro* drugaí arna idirghabháil ag aon cheann de na mór-isfhoirmeacha CYP450 daonna a bhfuil baint acu le bith-athrú ar dhruaí (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, nó CYP1A1 /2). Ní raibh aon éifeacht ag tenofovir disoproxil ag tiúchan de 100 µmol/l ar aon cheann de na isoforms CYP450, ach amháin CYP1A1/2, áit ar breathnaíodh laghdú beag (6%) ach suntasach go staitistiúil i meitibileacht foshraith CYP1A1/2. Bunaithe ar na sonraí seo, ní dócha go dtarlódh idirghníomhaíochtaí suntasacha cliniúla a bhaineann le tenofovir disoproxil agus táirgí míochaine arna meitibiliú ag CYP450.

Díbert

Déantar Tenofovir a eisfhearadh go príomha ag an duán trí scagachán agus trí chóras gníomhach iompair feadánacha agus eisfhearadh thart ar 70-80% den dáileog gan athrú i bhfual tar éis riarachán infhéitheach. Meastar gur thart ar 230 ml/h/kg an imréiteach iomlán (thart ar 300 ml/nóim). Meastar go bhfuil imréiteach duánach thart ar 160 ml/h/kg (thart ar 210 ml/nóim), atá os cionn an ráta scagacháin glomarúlach. Léiríonn sé seo go bhfuil an tál feadánacha gníomhach mar chuid thábhachtach de dhíchur tenofovir. Tar éis riarachán béil is é leathré teirminéil tenofovir ná 12 go 18 uair an chloig.

Tá sé bunaithe ag staidéir an conair maidir le secretion feadánach gníomhach tenofovir le bheith sní isteach isteach sa chill tubule cóngarach ag iompróirí anian daonna orgánach (hoAT) 1 agus 3 agus eisilteach isteach sa fual ag an próitéin ildruaí frithseasamhach 4 (MRP 4).

Líneacht/neamhlíneacht

Bhí cógas-chinéitici tenofovir neamhspleách ar dháileog tenofovir disoproxil thar an raon dáileoige 75 go 600 mg agus ní raibh tionchar ag dáileogacht arís agus arís eile ar aon leibhéal dáileoige orthu.

Inscne

Ní léiríonn sonraí teoranta ar chógaschinéitic tenofovir i measc na mban aon éifeacht mhór inscne.

Eitneachas

Ní dhearnadh staidéar sonracha ar chógaschinéitic i ngrúpaí eitneacha éagsúla.

Daonra péidiatrach

VEID-1: Rinneadh measúnú ar chógaschinéitic stát-seasta de tenofovir in othair ionfhabhtaithe 8 VEID-1 déagóirí (idir 12 go < 18 bliana) le meáchan coirp ≥ 35 kg agus i 23 VEID-1 leanaí ionfhabhtaithe idir 2 go < 12 bliana (féach Tábla 10 thíos). Bhí an nochtadh tenofovir a baineadh amach sna hothair phéidiatraiceacha seo a fhaigheann dáileoga laethúla béil de tenofovir disoproxil 245 mg nó 6.5 mg/kg meáchan coirp tenofovir disoproxil suas go huas-dáileog 245 mg cosúil le risíochtaí a baineadh amach i ndaoine fásta a fhaigheann dáileoga-laethúla de tenofovir disoproxil 245 mg.

Tábla 10: Meánpharaiméadair chógaschinéiteach tenofovir ($\pm$ SD) de réir aoisghrúpaí d'othair péidiatraiceacha

Dáileog agus foirmiú	245 mg taibléad scannán-braite 12 go < 18 bliain (n = 8)	6.5 mg/kg gráinníní 2 go < 12 bliain (n = 23)
C_{uas} (μ g/ml)	0.38 $\pm$ 0.13	0.24 $\pm$ 0.13
AUC_{tau} (μ g·h/ml)	3.39 $\pm$ 1.22	2.59 $\pm$ 1.06

Heipitíteas ainsealach B: Bhí nochtadh tenofovir ar staid-sheasta seasta in othair ógánaigh ionfhabhtaithe HBV (12 go < 18 bliain d'aois) a fuair dáileog laethúil béil de tenofovir disoproxil 245 mg cosúil leis na risíochtaí a baineadh amach i ndaoine fásta a fuair dáileoga-laethúla de tenofovir disoproxil 245 mg.

Bhí nochtadh tenofovir in othair péidiatraiceacha ionfhabhtaithe HBV idir 2 agus < 12 bhliain d'aois a fuair dáileog laethúil béil de tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg de mheáchan coirp (taibléad nó gráinníní) suas go huas-dáileog 245 mg cosúil leis na risíochtaí a baineadh amach i VEID- 1 othar péidiatraiceach ionfhabhtaithe 2 go < 12 bhliain d'aois a fhaigheann dáileog uair amháin sa lá de tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg suas go dtí uas-dáileog tenofovir disoproxil 245 mg.

Ní dhearnadh staidéir chógaschinéiteach ar leanaí faoi 2 bliana.

Lagú duánach

Socraíodh paraiméadair chógaschinéiteach tenofovir tar éis dáileog amháin de tenofovir disoproxil 245 mg go 40 othair aosáigh ionfhabhtaithe neamh-VEID, neamh-HBV a bhfuil céimeanna éagsúla lagú duánach acu arna sainiú de réir imréiteach creatinine bunlíne (CrCl) (gnáthfheidhm duánach nuair a bhíonn CrCl á riaradh > 80 ml/nóim; éadrom le CrCl = 50-79 ml/nóim; measartha le CrCl = 30-49 ml/nóim agus dian le CrCl = 10-29 ml/nóim). I gcomparáid le hothair a bhfuil gnáthfheidhm duánach acu, mhéadaigh meánnochtadh tenofovir (% CV) ó 2,185 (12%) ng·h/ml in ábhair le CrCl > 80 ml/nóim go 3,064 (30%) ng·h/ml faoi seach, 6,009 (42%) ng·h/ml agus 15,985 (45%) ng·h/ml in othair a bhfuil lagú duánach éadrom, measartha agus trom orthu.

Ní dhearnadh staidéar ar chógaschinéitic tenofovir in othair aosacha neamh-haemod-scagdhealaithe a bhfuil imréiteach creatinine < 10 ml/nóim acu agus in othair a bhfuil ESRD á mbainistiú ag peritoneal nó cineálacha eile scagdhealaithe.

Níl staidéar déanta ar chógaschinéitic tenofovir in othair péidiatraiceacha le lagú duánach. Níl aon sonraí ar fáil chun moltaí dáileoige a dhéanamh (féach cuid 4.2 agus 4.4).

Lagú heptach

Tugadh dáileog amháin 245 mg de tenofovir disoproxil d'othair aosáigh neamh-VEID, neamh-HBV le leibhéil éagsúla lagaithe hepatic arna sainiú de réir aicmiú Child-Pugh-Turcotte (CPT). Níor athraíodh cógas-chinéitic Tenofovir go mór in ábhair le lagú hepatic, rud a thugann le tuiscint nach bhfuil gá le haon choigeartú dáileog sna hábhair seo. Ba iad na meánluachanna (% CV) tenofovir C_{uas} agus $AUC_{0-\infty}$ ná 223 (34.8%) ng/ml agus 2,050 (50.8%) ng·h/ml, faoi seach, i ngnáthábhair i gcomparáid le 289 (46.0%) ng/ml agus 2,310 (43.5%) ng·h/ml in ábhair le lagú heptach measartha, agus 305 (24.8%) ng/ml agus 2,740 (44.0%) ng·h/ml in ábhair le lagú heptach trom.

Cógaschinéitic ioncheallach

I gcealla mona-núicléacha fola forimeallacha daonna neamh-iomadúla (PBMCan) fuarthas go raibh leathré na défhosfáit tenofovir thart ar 50 uair an chloig, ach fuarthas go raibh leathré na PBMCan spreagtha fiteamagglutinin thart ar 10 uair an chloig.

5.3 Sonraí sábháilteachta réamhchliniciúla

Ní léiríonn staidéir chógaseolaíochta sábháilteachta réamhchliniciúla aon ghuais speisialta do dhaoine. I measc na dtorthaí i staidéir ar thocsaineacht ildháileog i bhfrancaigh, madraí agus mhoncaí ag leibhéil nochta atá níos mó ná nó cothrom le leibhéil nochta clínicíúla agus a d'fhéadfadh a bheith

ábhartha d'úsáid chliniciúil tá tocsaineacht duánach agus cnámh agus laghdú ar thiúchan fosfáite séiream. Rinneadh diagnóis ar thocsaineacht chnámh mar osteomalacia (moncaí) agus dlús mianraí cnámh laghdaithe (BMD) (francaigh agus madraí). Tharla an tocsaineacht chnámh i bhfrancaigh agus i madraí fásta óga ag nochtadh ≥ 5 -oiread an nocht in othair phéidiatraiceacha nó aosacha; tharla tocsaineacht chnámh i mhoncaí ionfhabhtaithe óga ag neamhchosaintí an-ard tar éis dosing subcutaneous (≥ 40 -hualaire-an nocht in othair). Léirigh torthaí sna staidéir ar francach agus moncaí go raibh laghdú a bhaineann le substaintí ar ionsú intestinal fosfáit agus laghdú tánaisteach féideartha ar BMD.

Léirigh staidéir ghéineatocsaineachta torthaí dearfacha sa mheasúnacht linfóma *in vitro* luiche, torthaí comhchiallacha i gceann de na tréithchineálacha a úsáideadh i dtástáil Ames, agus torthaí laga dearfacha i dtástáil UDS i heipitocítí francach príomhúil. Mar sin féin, bhí sé diúltach i measúnú *in vivo* micreanúicléas smeara luiche.

Níor léirigh staidéir charcanaigineachta béil i bhfrancaigh agus luchacha ach minicíocht íseal siadaí duodenal ag dáileog an-ard i luchacha. Ní dócha go mbeidh na tumáil seo ábhartha do dhaoine.

Níor léirigh staidéir atáirgthe i bhfrancaigh agus coiníní aon tionchar ar pharaiméadair cúplála, torthúlachta, toirchis nó féatais. Mar sin féin, laghdaigh tenofovir disoproxil an t-innéacs inmharthanachta agus meáchan na laonna i staidéir ar thocsaineacht peri-iarbheirthe ag dáileoga tocsaineacha máthar.

Measúnú riosca don chomhshaoil (MRC)

Tá an tsubstaint ghníomhach tenofovir disoproxil agus a phríomhtháirgí claochlaithe marthanacha sa chomhshaoil.

6. SONRAÍ CÓGAIŚÍOCHTA

6.1 Liosta de na támháin

Croí táibléad

Sóidiam Croscarmellose

Monaihiodráit lachtós

Stéarait maignéisiam (E572)

Ceallalós micreacriostalach (E460)

Stáirse réamh-ghéillínithe

Scannán braite

Trí-aicéatáit ghliocról (E1518)

Hipromelós (E464)

Monaihiodráit lachtós

Dé-ocsaíd tíotáiniam (E171)

6.2 Neamh-chomhoiriúnachtaí

Ní bhaineann le hábhar.

6.3 Seilfré

3 bliain.

6.4 Réamhchúraimí stórála ar leith

Ní éilíonn an táirge íocshláinte seo aon choinníollacha stórála speisialta.

6.5 Nádúr agus ábhar an choimeádáin

Buidéal poileitiléin ard-dlúis (HDPE) le dúnadh polapróipiléine leanbh-dhíonach ina bhfuil 30 táibléad scannán-bhrataithe agus trísiccant glóthach shilice.

Tá na méideanna pacáiste seo a leanas ar fáil: cartáin sheachtracha ina bhfuil 1 bhuidéal de 30 táibléad scannán-bhrataithe agus cartáin sheachtracha ina bhfuil 90 (3 buidéal as 30) táibléad scannán-bhrataithe. Ní féidir gach méid paicéid a chur ar an margadh.

6.6 Réamhchúraimí stórála ar leith

Ba chóir aon táirge íocshláinte nó ábhar dramhaíola nár úsáideadh a dhiúscairt de réir na riachtanas áitiúil.

7. SEALBHÓIR AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
Contae Corcaí, T45 DP77
Éire

8. UIMHIR/UIMHREACHA AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

AE/1/01/200/008
AE/1/01/200/009

9. DÁTA AN CHÉAD ÚDARAITHE/ATHNUACHAN AN ÚDARAITHE

Dáta an chéad údaraithe: 5 Feabhra 2002
Dáta an athnuachana is déanaí: 14 Nollaig 2011

10. DÁTA ATHBHREITHNITHE AN TÉACS

Tá faisnéis mhionsonraithe ar fáil ar shuíomh gréasáin na Gníomhaireachta Leigheasra Eorpaí
<http://www.ema.europa.eu>

1. AINM AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE

Viread 245 mg táibléad-scannán-brataithe

2. COMHDHÉANAMH CÁILÍOCHTÚIL AGUS CAINNÍOCHTÚIL

Tá 245 mg de tenofovir disoproxil ag gach táibléad scannán-brataithe (mar fumaráit).

Támhán a bhfuil éifeacht aitheanta aige nó acu

Tá 156 mg luchtós (mar monaihiodráit) i ngach táibléad.

Faoi choinne liosta iomlán de na támháin, féach roinn 6.1.

3. FOIRM CHÓGAISÍOCHTA

Táibléad scannán-braite (táibléad).

Táibléad gorm éadroma, cruth-almóinne, scannán-braite, toisí 16.8 mm x 10.3 mm, díbhoráilte ar thaobh amháin le “GILEAD” agus “4331” agus ar an taobh eile le “300”.

4. SONRAÍ CLINICIÚLA

4.1 Tásca teiripeacha

Ionfhabhtú HIV-1

Léirítear táibléad Viread 245 mg scannán-braite i gcomhcheangal le táirgí íocshláinte frith-aisvíreasach eile chun cóireáil a dhéanamh ar dhaoine fásta atá ionfhabhtaithe le VEID-1 infected adults.

I measc daoine fásta, tá an léiriú ar thairbhe Viread in ionfhabhtú VEID-1 bunaithe ar thorthaí staidéir amháin ar othair cóireáil-saonta orthu, lena n-áirítear othair a bhfuil ualach víreasach ard orthu ($> 100,000$ cóip/ml) agus staidéir inar cuireadh Viread leis. teiripe chúlra cobhsaí (trítheiripe den chuid is mó) in othair réamhchóireáilte frith-aisvíreasach a bhfuil cliseadh luath víreolaíoch orthu ($< 10,000$ cóip/ml, agus $< 5,000$ cóip/ml) ag formhór na n-othar.

Léirítear táibléad Viread 245 mg scannán-braithe freisin chun ógánaigh atá ionfhabhtaithe le VEID-1 a chóireáil, a bhfuil frithsheasmhacht in aghaidh NRTI nó tocsaineacht acu a chuireann cosc ar úsáid oibreán céadlíne, idir 12 go < 18 bliain d’aois.

Ba cheart go mbeadh rogha Viread chun cóireáil a dhéanamh ar othair a bhfuil taithí frith-aisvíreasacha acu le hionfhabhtú VEID-1 bunaithe ar thástáil friotaíochta víreasach aonair agus/nó ar stair chóireála othar.

Ionfhabhtú Heipitíteas B

Léirítear táibléid Viread 245 mg scannán-braithe scannán chun cóireáil a dhéanamh ar heipitíteas B ainsealach i ndaoine fásta a bhfuil:

- galar ae cúitithe, le fianaise ar mhacasamhlú víreasach gníomhach, leibhéil séiream alanine trasaimíonáis alainín (ALT) ardaithe go leanúnach agus fianaise histeolaíoch ar athlasadh gníomhach agus/nó fiobróis (féach roinn 5.1).
- fianaise ar víreas heipitíteas B lamivúdine-frithsheasmhach (féach cuid 4.8 agus 5.1).
- galar ae díchúitithe (féach ranna 4.4, 4.8 agus 5.1).

Léirítear táibléid scannán-brataithe Viread 245 mg le haghaidh cóireáil heipitíteas B ainsealach i ndeagóirí 12 go < 18 bliain d'aois le:

- galar ae cúitithe agus fianaise ar ghalar gníomhach imdhíonachta, i.e. macasamhlú víreasach gníomhach agus leibhéil ALT séiream ardaithe go leanúnach, nó fianaise histeolaíoch ar athlasadh measartha go dian agus / nó fiobróis. Maidir leis an gcinneadh cóireáil a thionscnamh in othair péidiatraiceacha, féach ailt 4.2, 4.4, 4.8 agus 5.1.

4.2 Poseolaíocht agus modh tabhartha

Ba chóir go gcuirfeadh dochtúir a bhfuil taithí aige ar bhainistiú ionfhabhtú VEID agus/nó cóireáil heipitíteas B ainsealach tús le teiripe.

Poseolaíocht

HIV-1 agus Heipitíteas Ainsealach B

Daoine fásta agus déagóirí idir 12 go < 18 mbliana agus meáchan ≥ 35 kg:

Is é 245 mg (táibléad amháin) an dáileog Viread a mholtar le haghaidh cóireáil VEID nó le haghaidh cóireáil heipitíteas B ainsealach, uair amháin sa lá a thógtar ó bhéal le bia é.

Tá Viread ar fáil freisin mar gráinníní 33 mg/g chun ionfhabhtú VEID-1 agus heipitíteas B ainsealach a chóireáil i ndaoine fásta nó ógánaigh nach bhfuil foirm dáileoige soladach oiriúnach dóibh.

Ba cheart go mbeadh an cinneadh cóireáil a dhéanamh ar othair péidiatraiceacha (ógánaigh) bunaithe ar bhreithniú cúramach ar riachtanais othar aonair agus ar threoirilínte reatha cóireála péidiatraiceacha lena n-áirítear luach na faisnéise histeolaíochta bonnlíne. Ní mór na buntáistí a bhaineann le cosc virologic fadtéarmach le teiripe leanúnach a mheá i gcoinne an riosca cóireála fada, lena n-áirítear teacht chun cinn víreas heipitíteas B frithsheasmhach agus na neamhchinnteachtaí maidir le tionchar fadtéarmach tocsaineacht cnámh agus duánach (féach roinn 4.4).

Ba cheart seiream ALT a ardú go leanúnach ar feadh 6 mhí ar a laghad roimh chóireáil othar péidiatraiceach a bhfuil galar ae cúitithe orthu mar gheall ar heipitíteas ainsealach dearfach HBeAg B; agus ar feadh 12 mhí ar a laghad in othair a bhfuil galar diúltach HBeAg orthu.

Fad na teiripe in othair aosacha agus ógánach a bhfuil heipitíteas B ainsealach orthu

Ní fios fad is fearr na cóireála. Féadfar scor cóireála a mheas mar seo a leanas:

- In othair dhearfacha HBeAg gan cioróis, ba cheart cóireáil a riaradh ar feadh 12 mhí ar a laghad tar éis seroconversion HBe (caillteanas HBeAg agus caillteanas DNA HBV le brath frith-HBe ar dhá shampla séiream as a chéile ar a laghad 3-6 mhí óna chéile) nó go dtí go bhfuil seireaiomptú HBs nó go gcailltear éifeachtúlacht (féach alt 4.4). Ba chóir leibhéil HBV DNA agus séiream ALT a leanúint go rialta tar éis deireadh a chur le cóireáil chun aon athiompú víreolaíoch déanach a bhrath.
- In othair dhiúltacha HBeAg gan cioróis, ba chóir cóireáil a riaradh ar a laghad go dtí go seroconversion HBs nó go bhfuil fianaise ann go gcailltear éifeachtúlacht. Is féidir scor cóireála a mheas freisin tar éis cosc víreolaíoch cobhsaí a bhaint amach (i.e. ar feadh 3 bliana ar a laghad) ar choinníoll go leantar leibhéil DNA séiream ALT agus HBV go rialta tar éis scor cóireála chun aon athiompú víreolaíoch déanach a bhrath. Le cóireáil fhada ar feadh níos mó ná 2 bhliain, moltar athmheasúnú rialta a dhearbhu go bhfuil an teiripe roghnaithe fós oiriúnach don othar.

In othair aosach a bhfuil galar ae díchúitithe nó cirrhosis orthu, ní mholtar scor den chóireáil.

Daonra péidiatrach

Tá Viread ar fáil freisin mar gráinníní chun ionfhabhtú VEID-1 agus heipitíteas ainsealach B a chóireáil in othair phéidiatraiceacha idir 2 go < 12 bliain d'aois agus mar láidreachtaí táibléid laghdaithe chun ionfhabhtú VEID-1 agus heipitíteas ainsealach B a chóireáil in othair phéidiatraiceacha atá 6 go dtí. < 12 bliana (féach cuid 5.1). Déan tagairt le do thoil do na hAchoimrí ar Thréithe Táirge le haghaidh gráinníní Viread 33 mg/g agus Viread 123 mg, 163 mg agus táibléad scannán-bhrataithe 204 mg.

Níor bunaíodh sábháilteacht agus éifeachtúlacht tenofovir disoproxil i leanaí ionfhabhtaithe VEID-1 nó leanaí a bhfuil heipitíteas ainsealach B faoi bhun 2 bhliain d'aois acu. Níl aon sonraí ar fáil.

Dáileog caillte

Má chailleann othar dáileog de Viread laistigh de 12 uair an chloig ón am a thógtar é de ghnáth, ba chóir don othar Viread a ghlacadh le bia a luaithe is féidir agus a ngnáthsceideal ionsúite a atosú. Má chailleann othar dáileog de Viread níos mó ná 12 uair an chloig agus go bhfuil sé beagnach in am dá gcéad dáileog eile, níor chóir don othar an dáileog chailte a ghlacadh agus an gnáthsceideal ionsúite a atosú.

Má urlacan an t-othar laistigh de 1 uair an chloig ó Viread a ghlacadh, ba chóir táibléad eile a ghlacadh. Má urlacan an t-othar níos mó ná 1 uair an chloig tar éis Viread a thógáil ní gá dóibh dáileog eile a ghlacadh.

Daonraí speisialta

Daoine scothaosta

Níl aon sonraí ar fáil chun dáileog a mholadh d'othair atá os cionn 65 bliain d'aois (féach cuid 4.4).

Lagú duánach

Déantar Tenofovir a dhíchur trí eisfhearadh duánach agus an nochtadh do mhéaduithe tenofovir in othair le mífhaidhmiú duánach.

Daoine Fásta

Tá sonraí teoranta ar shábháilteacht agus ar éifeachtúlacht tenofovir disoproxil in othair aosacha a bhfuil lagú duánach measartha agus tromchúiseach orthu (imréiteach creatinine < 50 ml/nóim) agus níl measúnú déanta ar shonraí sábháilteachta fad-téarmacha maidir le lagú duánach éadrom (imréiteach creatinine 50-80 ml/nóim). Dá bhrí sin, in othair aosach le lagú duánach níor cheart tenofovir disoproxil a úsáid ach amháin má mheastar go bhfuil buntáistí féideartha na cóireála níos mó ná na rioscaí féideartha. Moltar gráinníní Viread 33 mg/g a thabhairt chun dáileog laethúil laghdaithe de tenofovir disoproxil a sholáthar d'othair aosacha a bhfuil imréiteach creatinine < 50 ml/nóim acu, lena n-áirítear othair haema-scagdhéalaithe. Féach an Achoimre ar Shaintréithe Táirge le haghaidh gráinníní Viread 33 mg/g.

Lagú duánach éadrom (imréiteach creatinine 50-80 ml/nóim)

Tacaíonn sonraí teoranta ó staidéir chliniciúla le dáileogacht laethúil de 245 mg tenofovir disoproxil in othair a bhfuil lagú duánach éadrom orthu.

Lagú measartha duánach (imréiteach creatinine 30-49 ml/nóim)

I gcás othair nach bhfuil in ann foirmiú granule de tenofovir disoproxil a ghlacadh, féadfar eatraimh dáileoige fada ag baint úsáide as na táibléid scannán-bhrataithe 245 mg a úsáid. Is féidir 245 mg tenofovir disoproxil a riar gach 48 uair an chloig a úsáid bunaithe ar shamhaltú sonraí cógaschinéiteacha aon-dáileog in ábhair VEID diúltach agus neamh-HBV a bhfuil leibhéil éagsúla lagú duánach acu, lena n-áirítear galar duánach ag céim deiridh óna dteastaíonn haema-scagdhéalú, ach nach bhfuil deimhnithe i staidéir chliniciúla. Mar sin, ba cheart faireachán géar a dhéanamh ar fhreagairt chliniciúil ar chóireáil agus ar fheidhm duánach sna hothair seo (féach cuid 4.4 agus 5.2).

Lagú duánach tromchúiseach (imréiteach creatinine < 30 ml/nóim) agus othair haema-scagdhealaithe
I gcás othair nach bhfuil in ann foirmiú granule de tenofovir disoproxil a ghlacadh agus nach bhfuil aon chóireáil eile ar fáil, féadfar eatraimh dáileoige fada ag baint úsáide as na táibléid scannán-brataithe 245 mg a úsáid mar seo a leanas:

Lagú duánach tromchúiseach: is féidir 245 mg tenofovir disoproxil a thabhairt gach 72-96 uair an chloig (dáileog dhá uair sa tseachtain).

Othair haema-scagdhealaithe: féadfar 245 mg tenofovir disoproxil a thabhairt gach 7 lá tar éis seisiún haema-scagdhealaithe* a chríochnú.

Níl na coigeartuithe eatraimh dáileoige seo deimhnithe i staidéir chliniciúla. Tugann insamhaltaí le fios nach bhfuil an t-eatraimh fada dáileoige ag baint úsáide as táibléid scannán-brataithe Viread 245 mg optamach agus go bhféadfadh tocsaineacht mhéadaithe agus b'fhéidir freagairt neamhleor a bheith mar thoradh air. Mar sin, ba cheart faireachán géar a dhéanamh ar fhreagairt chliniciúil ar chóireáil agus ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4 agus 5.2).

* Go ginearálta, dáileog uair sa tseachtain ag glacadh leis trí sheisiún haema-scagdhealaithe in aghaidh na seachtaine, gach ceann acu ar feadh thart ar 4 huaire an chloig nó tar éis 12 huaire an chloig.

Ní féidir aon mholtaí dáileoga a thabhairt d'othair nach bhfuil haema-scagdhealaithe acu a bhfuil imréiteach creatinine < 10 ml/nóim acu.

Péidiatraiceach

Ní mholtar tenofovir disoproxil a úsáid in othair péidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu (féach roinn 4.4).

Lagú heptach

Ní theastaíonn aon choigeartú dáileoige in othair a bhfuil lagú hepatic orthu (féach roinn 4.4 agus 5.2).

Má scoirtear de Viread in othair le heipitíteas B ainsealach a bhfuil comh-ionfhabhtú VEID acu nó nach bhfuil, ba cheart faireachán géar a dhéanamh ar na hothair seo le haghaidh fianaise ar ghéarú heipitíteas (féach cuid 4.4).

Modh tabhartha

Ba chóir táibléad Viread a ghlacadh uair amháin sa lá, ó bhéal le bia.

Tá foirmiú gráinníní de tenofovir disoproxil ar fáil d'othair a bhfuil deacracht acu táibléad scannán-brataithe a shlogadh. I gcúinsí eisceachtúla, áfach, is féidir táibléid scannán-brataithe Viread 245 mg a thabhairt tar éis díscáoileadh an táibléid in ar a laghad 100 ml uisce, sú oráiste nó sú fionchaor.

4.3 Fritásca

Hipiríogaireacht ar an substaint ghníomhach nó ar aon cheann de na támháin atá liostaithe i roinn 6.1.

4.4 Rabhaidh speisialta agus réamhchúraimí úsáide

Ginearálta

Ba chóir tástáil antasubstainte VEID a thairiscint do gach othar ionfhabhtaithe HBV sula dtosaíonn siad teiripe tenofovir disoproxil (féach thíos *comh-ionfhabhtú le VEID-1 agus heipitíteas B*).

Heipitíteas B

Ní mór a chur in iúl d'othair nach bhfuil sé cruthaithe go bhfuil tenofovir disoproxil cruthaithe chun cose a chur ar an mbaol go dtarchuirfear HBV chuig daoine eile trí theagmháil ghnéasach nó éilliú le fuil. Ní mór leanúint de réamhchúraimí cuí a úsáid.

Comh-riarachán de táirgí íocshláinte eile

- Níor chóir Viread a thabhairt go comhchéimneach le táirgí íocshláinte eile ina bhfuil tenofovir disoproxil nó tenofovir alafenamide.
- Níor chóir Viread a riaradh go comhchéimneach le dipivoxil adefovir.
- Ní mholtar comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine (féach Roinn 4.5).

Teiripe triple le núicléisídí / núicléitídí

Tuairiscíodh go raibh ráta ard teipe víreolaíoch ann agus go raibh friotaíocht ag teacht chun cinn go luath in othair VEID nuair a cuireadh tenofovir disoproxil le chéile le lamivudine agus abacavir chomh maith le lamivudine agus didanosine mar réimeas-laethúil.

Éifeachtaí duánacha agus cnámh i ndaonra aosach

Éifeachtaí duánacha

Cuirtear deireadh le Tenofovir go príomha tríd an duán. Tuairiscíodh teip duánach, lagú duánach, creatinín ardaithe, hipeafosfáiteamia agus tubulapaite cóngarach (lena n-áirítear siondróm Fanconi) le húsáid tenofovir disoproxil i gcleachtas cliniciúil (féach roinn 4.8).

Monatóireacht duánach

Moltar imríteach creatinine a ríomh i ngach othar roimh teiripe a thionscnamh le tenofovir disoproxil agus déantar monatóireacht freisin ar fheidhm duánach (imríteach creatinine agus fosfáit séiream) tar éis dhá nó ceithre seachtaine de chóireáil, tar éis trí mhí de chóireáil agus gach trí go sé mhí. ina dhiaidh sin in othair gan fachtóirí riosca duánach. In othair atá i mbaol lagú duánach, teastaíonn monatóireacht níos minice ar fheidhm duánach.

Bainistíocht duánach

Má tá séiream fosfáit < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) nó má laghdaítear imríteach creatinine go < 50 ml/nóim in aon othar fásta a fhaigheann tenofovir disoproxil, ba cheart feidhm duánach a ath-mheasúnú laistigh de sheachtain amháin, lena n-áirítear tomhais glúcóis fola, tiúchan glúcóis photaisiam fola agus fuail (féach cuid 4.8, feadánpaite neasach). Ba cheart machnamh a dhéanamh freisin ar chur isteach ar chóireáil le tenofovir disoproxil in othair aosacha a bhfuil imríteach creatinine laghdaithe go < 50 ml/nóim nó laghduithe i séiream fosfáit go < 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l). Ba cheart cóireáil idirbhriste le tenofovir disoproxil a mheas freisin i gcás meath forásach ar fheidhm duánach nuair nach n-aithnítear aon chúis eile.

Comh-riarachán agus riosca tocsaineachta duánach

Ba cheart úsáid tenofovir disoproxil a sheachaint le húsáid chomhthráthach nó le déanaí táirge íocshláinte neifreatocsaineach (e.g. aimíniglicóisíd amphotericín B, foscairnéid, ganciclovir, pentamidine, vancaimícín, cidofovir nó idirleocín--2). Má tá úsáid chomhchéimneach gníomhairí tenofovir disoproxil agus neifreatocsaineach dosheachanta, ba chóir monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm duánach gach seachtain.

Má tá úsáid chomh-chéimneach gníomhairí tenofovir disoproxil agus neifreatocsaineach do-sheachanta, ba chóir monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm duánach gach seachtain. Má dhéantar tenofovir disoproxil a chomh-riarachadh le NSAID, ba cheart monatóireacht leordhóthanach a dhéanamh ar fheidhm duánach.

Tuairiscíodh riosca níos airde lagú duánach in othair a fhaigheann tenofovir disoproxil i gcomhar le coscaire prótáis treisithe ritonavir nó cobicistat. Tá gá le monatóireacht dhlúth ar fheidhm duánach sna hothair seo (féach roinn 4.5). In othair a bhfuil fachtóirí riosca duánacha acu, ba cheart comh-riarachán tenofovir disoproxil le coscaire prótáis treisithe a mheas go cúramach.

Ní dhearnadh meastóireacht chliniciúil ar Tenofovir disoproxil in othair a fhaigheann táirgí íocshláinte atá folaithe ag an gcosán duánach céanna, lena n-áirítear na próitéiní iompair iompróir anian orgánach daonna (hoAT) 1 agus 3 nó MRP 4 (m.sh. cidofovir, táirge íocshláinte nephrotocsaineach atá ar eolas). D'fhéadfadh na próitéiní iompair duánacha seo a bheith freagrach as secretion tubular agus go páirteach, deireadh a chur le duánach tenofovir agus cidofovir. Dá bhrí sin, d'fhéadfaí cógaschinéitic na dtáirgí íocshláinte seo, atá faoi rún ag an gconair duánach chéanna lena n-áirítear próitéiní iompair

hOAT 1 agus 3 nó MRP 4, a mhodhnú má dhéantar iad a chomh-riaradh. Mura bhfuil gá soiléir leis, ní mholtar úsáid chomhcheimneach na dtáirgí íocshláinte sin atá faoi rún ag an gconair duánach chéanna, ach mura féidir an úsáid sin a sheachaint, ba cheart faireachán a dhéanamh ar fheidhm duánach go seachtainiúil (féach roinn 4.5).

Lagú duánach

Ní dhearnadh staidéar ar shábháilteacht duánach le tenofovir disoproxil ach go pointe an-teoranta in othair aosacha a bhfuil feidhm duánach lagaithe acu (imríteach creatinine < 80 ml/nóim).

Othair aosach a bhfuil imríteach creatinine < 50 ml/nóim acu, lena n-áirítear othair haema-scagdhealaithe:

Tá sonraí teoranta ar shábháilteacht agus ar éifeachtúlacht tenofovir disoproxil in othair a bhfuil lagú ar fheidhm duánach acu. Dá bhrí sin, níor cheart tenofovir disoproxil a úsáid ach amháin má mheastar go bhfuil buntáistí féideartha na cóireála níos mó ná na rioscaí féideartha. Ní mholtar úsáid a bhaint as tenofovir disoproxil in othair a bhfuil lagú duánach tromchúiseach orthu (imríteach creatinine < 30 ml/nóim) agus in othair a dteastaíonn haema-scagdhealú orthu. Mura bhfuil aon chóireáil mhalartach ar fáil, ní mór an t-eatramh dosála a choigeartú agus ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar an bhfeidhm duánach (féach rannáin 4.2 agus 5.2).

Éifeachtaí cnámh

D'fhéadfadh mínormáltachtaí cnámh cosúil le osteomalacia a léiriú mar phian cnámh leanúnach nó ag dul in olcas agus, ar féidir leo cur go minic le bristeacha a bheith bainteach le tubulopathy duánach gar do tenofovir disoproxil (féach roinn 4.8).

Breathnaíodh laghduithe ar dhlús mianraí cnámh (BMD) le tenofovir disoproxil i dtrialacha cliniciúla randamacha rialaithe a mhaireann suas le 144 seachtaine in othair a bhfuil VEID nó HBV-ionfhabhtaithe (féach rannáin 4.8 agus 5.1). Feabhsaítear na laghduithe BMD seo go ginearálta tar éis scor den chóireáil.

I staidéir eile (ionchasach agus trasghearrthach), chonacthas na laghduithe is suntasaí i BMD in othair a ndearnadh cóireáil orthu le tenofovir disoproxil mar chuid de regimen ina bhfuil gabhdóir próitéais treisithe.

Ar an iomlán, i bhfianaise na mínormáltachtaí cnámh a bhaineann le tenofovir disoproxil agus na teorainneacha a bhaineann le sonraí fadtéarmacha ar thionchar tenofovir disoproxil ar shláinte cnámh agus riosca briste, ba cheart córais chóireála malartacha a mheas d'othair a bhfuil oistéapóróis orthu nó le stair briste cnámh.

Má tá amhras faoi mhínormáltachtaí cnámh nó má bhraitear iad, ba cheart comhairliúchán cuí a fháil.

Éifeachtaí duánacha agus cnámh i ndaonra péidiatraiceach

Tá neamhchinnteachtaí ann a bhaineann le héifeachtaí fadtéarmacha tocsaineacht cnámh agus duánach. Thairis sin, ní féidir inchúlaitheacht na tocsaineachta duánach a fhionnadh go hiomlán. Dá bhrí sin, moltar cur chuige ildisciplíneach chun cothromaíocht sochair/riosca na cóireála a mheá go leordhóthanach ar bhonn cáis ar chás, an faireachán cuí a chinneadh le linn cóireála (lena n-áirítear cinneadh maidir le tarraingt siar cóireála) agus an gá atá le forlíonadh a mheas.

Éifeachtaí duánacha

Tuairiscíodh frithghníomhartha díobhálacha duánacha atá comhsheasmhach le tubulopaite duánach cóngarach in othair phéidiatraiceacha ionfhabhtaithe VEID-1 idir 2 agus < 12 bhliain d'aois i GS-US-104-0352 staidéir chliniciúil (féach roinn 4.8 agus 5.1).

Monatóireacht duánach

Ba cheart feidhm duánach (imríteach creatinine agus fosfáit séiream) a mheas roimh chóireáil, agus monatóireacht a dhéanamh air le linn cóireála mar a dhéantar i ndaoine fásta (féach thuas).

Bainistíocht duánach

Má dheimhnítear go bhfuil fosfáit séiream < 3.0 mg/dl (0.96 mmol/l) in aon othar péidiatraiceach a fhaigheann tenofovir disoproxil, ba cheart feidhm duánach a athmheasúnú laistigh de sheachtain amháin, lena n-áirítear tomhais glúcóis fola, potaisiam fola agus tiúchan glúcóis fuail (féach roinn 4.8, feadánpaite neasach). Má tá amhras faoi mhínormáltachtaí duánacha nó má bhraitear iad, ba chóir dul i gcomhairle le neifreolaí chun breithniú a dhéanamh ar bhriseadh cóireála tenofovir disoproxil. Ba cheart cóireáil idirbhriste le tenofovir disoproxil a mheas freisin i gcás meath forásach ar fheidhm duánach nuair nach n-aithnítear aon chúis eile.

Comhriarachán agus riosca tocsaineachta duánach

Tá feidhm ag na moltaí céanna agus a dhéantar i gcás daoine fásta (féach thuas).

Lagú duánach

Ní mholtar tenofovir disoproxil a úsáid in othair péidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu (féach roinn 4.2). Níor chóir tenofovir disoproxil a thionscnamh in othair péidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu agus ba cheart deireadh a chur leis in othair péidiatraiceacha a fhorbraíonn lagú duánach le linn teiripe tenofovir disoproxil.

Éifeachtaí cnámh

D'fhéadfadh Viread a bheith ina chúis le laghdú ar BMD. Níltear cinnte faoi éifeachtaí na n-athruithe tenofovir disoproxil-bainteach in BMD ar shláinte fhad-téarmach na gcnámh agus ar riosca briste amach anseo (féach roinn 5.1).

Má bhraitear mínormáltachtaí cnámh nó má mheastar iad in othair péidiatraiceacha, ba cheart dul i gcomhairle le inchríneolaí agus/nó neifreolaí a fháil.

Galar ae

Tá sonraí sábháilteachta agus éifeachtúlachta an-teoranta in othair trasphlandúcháin ae.

Tá sonraí teoranta ar shábháilteacht agus ar éifeachtúlacht tenofovir disoproxil in othair ionfhabhtaithe HBV a bhfuil galar ae díchúitithe orthu agus a bhfuil scór Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9 acu.

D'fhéadfadh go mbeadh na hothair seo i mbaol níos mó go bhfulaingeoídh siad frithghníomhartha díobhálacha heptach nó duánacha tromchúiseacha. Mar sin, ba cheart monatóireacht dhlúth a dhéanamh ar pharaiméadair heipiteadhomlasach agus duánach sa daonra othar seo.

Géarú heipitíteas

Bladhaire ar chóireáil: Tá breoiteachtaí spontáineacha i heipitíteas ainsealach B réasúnta coitianta agus tá méaduithe neamhbhuan i séiream ALT mar thréith acu. Tar éis teiripe frithviris a thionscnamh, d'fhéadfadh séiream ALT méadú i roinnt othar (féach roinn 4.8). In othair a bhfuil galar ae cúitithe orthu, de ghnáth ní bhíonn méadú ar thiúchan séiream bilirubin nó cúiteamh hepiteach ag gabháil leis na méaduithe seo i séiream ALT. D'fhéadfadh othair a bhfuil cioróis orthu a bheith i mbaol níos airde le haghaidh cúiteamh hepatic tar éis géarú heipitíteas, agus dá bhrí sin ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh orthu le linn teiripe.

Bladhaire tar éis scor cóireála: Tuairiscíodh géarú heipitíteas freisin in othair a bhfuil deireadh curtha acu le teiripe heipitíteas B. Is iondúil go mbíonn baint ag géarú iar-chóireáil le DNA HBV atá ag ardú, agus is cosúil go bhfuil an chuid is mó acu féin-teoranta. Tuairiscítear, áfach, go bhfuil géarú mór tagtha ar líon na mbásanna, básanna san áireamh. Ba cheart monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm hepatic ag eatraimh arís agus arís eile le hobair leantach chliniciúil agus saotharlainne- ar feadh 6 mhí ar a laghad tar éis deireadh a chur le teiripe heipitíteas B. Más cuí, d'fhéadfadh sé go mbeadh gá le teiripe heipitíteas B a atosú. In othair a bhfuil galar ae nó cioróis chun cinn orthu, ní mholtar scor-cóireála ós rud é go bhféadfadh díchúitiú heptach a bheith mar thoradh ar ghéarú heipitíteas.

Tá bladhaire ae a bheith fíor-thromchúiseach, agus uaireanta marfach in othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu.

Comh-ionfhabhtú le heipitíteas C nó D: Níl aon sonraí ann maidir le héifeachtúlacht tenofovir in othair atá ionfhabhtaithe le víreas heipitíteas C nó D.

Comh-ionfhabhtú le VEID-1 agus heipitíteas B: : Mar gheall ar an mbaol go bhforbrófaí friotaíocht VEID, níor cheart tenofovir disoproxil a úsáid ach amháin mar chuid de chóras teaghlaim frith-aisvíreasacha cuí in othair atá comh-ionfhabhtaithe le VEID / HBV. Tá minicíocht mhéadaithe neamhghnácha feidhme ae ag othair a bhfuil mífhéidhmiú ae acu cheana féin, lena n-áirítear heipitíteas gníomhach ainsealach, le linn teiripe frith-aisvíreasach teaghlaim (CART) agus ba cheart monatóireacht a dhéanamh orthu de réir an chleachtais chaighdeánaigh. Má tá fianaise ann go bhfuil galar ae ag dul in olcas in othair den sórt sin, ní mór briseadh nó scor cóireála a chur san áireamh. Mar sin féin, ba chóir a thabhairt faoi deara gur féidir le méaduithe ALT a bheith mar chuid d'imréiteach HBV le linn teiripe le tenofovir, féach thuas Breoiteachtaí heipitíteas.

Úsáid le gníomhairí frithvíris víreas heipitíteas C áirithe

Tá sé léirithe go méadaíonn comh-riarachán tenofovir disoproxil le ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir tiúchan plasma tenofovir, go háirithe nuair a úsáidtear é in éineacht le regimen VEID ina bhfuil tenofovir disoproxil agus feabhsaitheoir cógaschinéiteach (ritonavir nó cobicistat). Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil i suíomh ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir agus feabhsaitheoir cógaschinéiteach. Ba cheart na rioscaí agus na tairbhí féideartha a bhaineann le comh-riarachán ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir le tenofovir disoproxil a thugtar i gcomhar le coscaire protáis VEID treisithe (m.sh. atazanavir nó darunavir) a mheas, go háirithe in othair atá i mbaol méadaithe mífhéidhmiú duánach. Ba cheart monatóireacht a dhéanamh ar othair a fhaigheann ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir go comhchéimneach le tenofovir disoproxil agus gabhdóir próitáis VEID treisithe le haghaidh frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil.

Paraiméadair meáchain agus meitibileacha

D'fhéadfadh méadú ar mheáchan agus ar leibhéal lipídí fola agus glúcóis tarlú le linn teiripe frith-aisvíreasacha. D'fhéadfadh athruithe den sórt sin a bheith nasctha go páirteach le rialú galar agus stíl saoil. I gcás lipídí, tá fianaise ann i gcásanna áirithe maidir le héifeacht cóireála, agus le haghaidh meáchan a fháil níl aon fhianaise láidir ann a bhaineann leis seo le haon chóireáil ar leith. Chun monatóireacht a dhéanamh ar lipídí fola agus déantar tagairt glúcóis do threoirilínte cóireála VEID bunaithe. Ba chóir neamhoird lipid a bhainistiú de réir mar is cuí go clíniúil.

Mífheidhmiú miteacoindreach tar éis nochtadh in utero

Is féidir le analógacha núicléisíd/núicléitíd tionchar a imirt ar fheidhm miteacoindreach go céim athraitheach, a fhuaimnítear le stavudine, didanosine agus zidovudine. Tuairiscíodh go raibh mífheidhmiú miteacoindreach i naíonáin dhiúltacha VEID nochtaithe in útarach agus / nó go hiarbhréithe d'analógacha núicléisíd; bhain siad seo den chuid is mó le cóireáil le réimeanna ina bhfuil zidovudine. Is iad na príomhfhriothghníomhartha díobhálacha a thuairiscítear ná neamhoird haemaiteolaíocha (ainéime, neodraipéine) agus neamhoird meitibileach (hipearlactatemia, hipirlipasemia). Is minic a bhí na himeachtaí seo sealadach. Is annamh a tuairiscíodh neamhoird néareolaíocha a thosaigh go déanach (hipeartóine, trithí, iompar neamhghnách). Ní fios faoi láthair cé acu an bhfuil neamhoird néareolaíocha den sórt sin neamhbhuan nó buan. Ba cheart na torthaí seo a mheas d'aon leanbh a nochtar in útarach d'analógacha núicléisíd/núicléitíd, a chuireann torthaí clíniúla tromchúiseacha ar éiceolaíocht anaithnid i láthair, go háirithe torthaí néarólaíoch. Ní dhéanann na torthaí seo difear do mholtaí náisiúnta reatha chun teiripe frith-aisvíreasacha a úsáid i mná torracha chun tarchur ingearach VEID a chosc.

Siondróm athghníomhachtú imdhíonachta

In othair atá ionfhabhtaithe le VEID a bhfuil easnamh mór imdhíonachta orthu tráth institiúid CART, d'fhéadfadh imoibriú athlastacha ar phataiginí faille neamhshiomptómacha nó iarmharacha teacht chun cinn agus coinníollacha clíniúla tromchúiseacha a chruthú, nó géarú comharthaí. De ghnáth, breathnaíodh frithghníomhartha den sórt sin laistigh de na chéad chúpla seachtain nó míonna ó thionscnamh CART. Samplaí ábhartha is ea reitíníteas cítimeigilivíris, ionfhabhtuithe míceabaictéar

ginearálaithe agus / nó fócasacha, agus niúmóine *Pneumocystis jirovecii*. Ba chóir aon chomharthaí athlastacha a mheas agus a chóireáil nuair is gá.

Tuairiscíodh freisin go dtarlaíonn neamhoird uath-imdhíonachta (amhail galar Graves agus heipitíteas uath-imdhíonachta) i suíomh athghníomhachtú imdhíonachta; mar sin féin, tá an t-am a thuairiscítear chun tosú níos athraithe agus is féidir leis na himeachtaí seo tarlú go leor míonna tar éis cóireáil a thionscnamh.

Oistéineacróis

Cé go meastar go bhfuil an aereolaíocht ilfhócasach (lena n-áirítear úsáid cortacaistéaróidigh, tomhaltas alcóil, imdhíonadh dian, innéacs mais comhlacht níos airde), tuairiscíodh cásanna osteonecrosis, go háirithe in othair a bhfuil ardghalar VEID orthu agus / nó nochtadh fad-téarmach do CART. Ba chóir comhairle leighis a lorg d'othair má bhíonn pianta agus pian, righneas comhpháirteach nó deacracht gluaiseachta acu.

Daoine scothaosta

Ní dhearnadh staidéar ar Tenofovir disoproxil in othair os cionn 65 bliain d'aois. Is mó an seans go mbeidh feidhm duánach laghdaithe ag othair scothaosta; dá bhrí sin ba chóir a bheith cúramach nuair a chóireáil othair scothaosta le tenofovir disoproxil.

Támháin

Tá lachtós monohydrate i dtáibléid Viread 245 mg scannán-brataithe. Níor chóir d'othair a bhfuil fadhbanna oidhreachtúla neamhchoitianta acu éadulaingt galachtós, easnamh lachtáis iomlán, nó mí-ionsú glúcós-galachtós an leigheas seo a ghlacadh.

Tá níos lú ná 1 mmol sóidiam (23 mg) in aghaidh an táibléid sa leigheas seo, is é sin le rá go bunúsach 'saor ó shóidiam'.

4.5 Idirghníomhaíocht le táirgí íocshláinte eile agus cineálacha eile idirghníomhaíochta

Ní dhearnadh staidéir ar an idirghníomhaíocht ach i ndaoine fásta.

Bunaithe ar thorthaí turgnaimh in vitro agus an bealach díothaithe aitheanta tenofovir, tá an poitéinseal le haghaidh idirghníomhaíochtaí idirghabhála-CYP450 a bhaineann le tenofovir le táirgí íocshláinte eile íseal.

Ní mholtar úsáid chomhchéimneach

Níor cheart viread a thabhairt go comhchéimneach le táirgí íocshláinte eile ina bhfuil tenofovir disoproxil nó tenofovir alafenamide.

Níor chóir Viread a riaradh go comhchéimneach le dipivoxil adefovir.

Didanosine

Ní mholtar comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine (féach roinn 4.4 agus Tábla 1).

Táirgí íocshláinte a dhíothaítear go réineach

Ós rud é go gcuireann na duáin deireadh le tenofovir go príomha, d'fhéadfadh comh-riarachán tenofovir disoproxil le táirgí íocshláinte a laghdáil feidhm duánach feadánach nó a théann san iomaíocht le haghaidh tál feadánach gníomhach trí phróitéiní iompair hOAT 1, hOAT 3 nó MRP 4 (m.sh. cidofovir) tiúchan séiream de tenofovir agus / nó na táirgí íocshláinte comh-riartha a mhéadú.

Ba cheart úsáid tenofovir disoproxil a sheachaint le húsáid chomhthráthach nó le déanaí táirge íocshláinte neifreatocsaineach. I measc roinnt samplaí tá, ach níl siad teoranta dóibh, aimíni-gliocóisíd, amphotericin B, foscairnéide, ganciclovir, pentamidine, vancaimícín, cidofovir nó idirleicín-2 (féach roinn 4.4).

Ós rud é gur féidir le tacrolimus difear a dhéanamh d'fheidhm duánach, moltar monatóireacht dhlúth nuair a dhéantar é a chomh-riarachadh le tenofovir disoproxil.

Idirghníomhaíochtaí eile

Liostaítear idirghníomhaíochtaí idir tenofovir disoproxil agus táirgí íocshláinte eile i dTábla 1 thíos (léirítear méadú mar "↑", laghdú mar "↓", gan aon athrú mar "↔", dhá uair sa lá mar "b.i.d.", agus uair amháin sa lá mar "↔ q.d.").

Tábla 1: Idirghníomhaíochtaí idir tenofovir disoproxil agus táirgí íocshláinte eile

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéal drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
FRITH-AISVÍREASACHA		
Coscairí prótáis		
Gabhdóirí prótáis		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{uas} : ↓ 28% C _{ios} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{uas} : ↑ 34% C _{ios} : ↑ 29%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir teagmhais dhíobhálacha a bhaineann le tenofovir- a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánach. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Níl aon éifeacht shuntasach ar pharaiméadair PK ag lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{uas} : ↔ C _{ios} : ↑ 51%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir teagmhais dhíobhálacha a bhaineann le tenofovir- a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánach. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Níl aon éifeacht shuntasach ar pharaiméadair PK ag darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{ios} : ↑ 37%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir teagmhais dhíobhálacha a bhaineann le tenofovir- a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánach. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
NRTIanna		
Didanosine	Mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine tá méadú 40-60% ar nochtadh sistéamach do didanosine.	Ní mholtar comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine (féach roinn 4.4). D'fhéadfadh nochtadh sistéamach méadaithe do didanosine frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le didanosine a mhéadú. Go hannamh, tuairiscíodh pancreatitis agus aigéadóis lachtach, uaireanta marfach. Tá comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine ag dáileog 400mg laethúil bainteach le laghdú suntasach ar chomhaireamh cille CD4, b'fhéidir mar gheall ar idirghníomhaíocht incheallach ag méadú fosfair (i.e. gníomhach) didanosine. Tá dáileog laghdaithe de 250 mg didanosine comh-riarachánle teiripe tenofovir disoproxil bainteach le tuairiscí ar rátaí arda teip víreolaíoch laistigh de roinnt teaghlaim tástála chun ionfhabhtú VEID-1 a chóireáil.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{uas} : ↔	Níor chóir tenofovir disoproxil a riaradh i gcomhthráth le dipivoxil adefovir (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéal drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Entecavir	AUC: ↔ C _{uas} : ↔	Ní raibh aon idirghníomhaíochtaí cógaschinéiteacha suntasacha cliniciúla nuair a comh-riaradh tenofovir disoproxil le entecavir.
Gníomhairí frithviris víreas Heipitéas C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{uas}: ↑ 68% C_{ios}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 47% C_{ios}: ↑ 47%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir agus atazanavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le ledipasvir/sofosbuvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic, mura bhfuil roghanna eile ar fáil (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C_{max}, C_{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{uas}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{uas}: ↑ 64% C_{ios}: ↑ 59%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir agus darunavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le ledipasvir/sofosbuvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic, mura bhfuil roghanna eile ar fáil (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{uas}: ↓ 34% C_{ios}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{uas}: ↑ 79% C_{ios}: ↑ 163%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 91%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{uas}: ↑ 61% C_{ios}: ↑ 115%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C_{max}, C_{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{uas}: ↑ 55% C_{ios}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 55% C_{ios}: ↑ 39%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir agus atazanavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C_{max}, C_{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓28% C_{uas}: ↓ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 24% C_{ios}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{uas}: ↑ 55% C_{ios}: ↑ 52%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir agus darunavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C_{max}, C_{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{uas}: ↓ 41% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 30% C_{ios}: ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 42% C_{ios}: ↔	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir agus lopinavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C_{max}, C_{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{uas}: ↑ 46% C_{ios}: ↑ 70%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{uas}: ↓ 47% C_{ios}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{uas}: ↑ 77% C_{ios}: ↑ 121%	Táthar ag súil go laghdóidh riarachán comhchéimneach sofosbuvir / velpatasvir agus efavirenz tiúchan plasma velpatasvir. Ní mholtar comh-riarachán sofosbuvir / velpatasvir le regimens ina bhfuil efavirenz.

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{uas}: ↑ 44% C_{ios}: ↑ 84%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 30% C_{ios}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{uas}: ↑ 72% C_{ios}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{uas}: ↑ 60% C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{uas}: ↑ 48% C_{ios}: ↑ 47%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir / velpatasvir/voxilaprevir agus darunavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 19% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 25% C_{ios}: ↔	Níl aon choigeartú dáileoige ag teastáil.

¹ Sonraí a ghintear ó riaradh comhuaineach le ledipasvir / sofosbuvir. Riarachán sáinnithe (12 uair an chloig óna chéile) torthaí den chineál céanna ar fáil.

² An meitibilít is mó a scaiptear ar sofosbuvir.

³ Staidéar a rinneadh le voxilaprevir breise 100 mg chun nochtadh voxilaprevir a bhaint amach a bhfuiltear ag súil leo in othair atá ionfhabhtaithe le HCV.

Staidéir a rinneadh le táirgí íocshláinte eile

Ní raibh aon idirghníomhaíochtaí cógaschinéitice suntasach cliniciúil nuair a bhí tenofovir disoproxil comh-riarachán le emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (borradh ritonavir), meitadóin, ribavirin, rifampicin, tacralamas, nó an hormónach frithghiniúna norgestimate / eitnil éastraidé-óil.

Ní mór tenofovir disoproxil a ghlacadh le bia, de réir mar a fheabhsaíonn bia bith-infhaighteacht tenofovir (féach roinn 5.2).

4.6 Torthúlacht, toircheas agus luchtadh

Toircheas

Léiríonn cuid mhór sonraí ar mhná torracha (níos mó ná torthaí toirchis 1,000) aon mhíchuma nó tocsaineacht féatais/nua-naíoch a bhaineann le tenofovir disoproxil. Ní léiríonn staidéir ar ainmhithe tocsaineacht atáirgthe (féach roinn 5.3). Is féidir úsáid tenofovir disoproxil a mheas le linn toirchis, más gá.

Sa litríocht, léiríodh go laghdaíonn nochtadh do tenofovir disoproxil sa tríú ráithe toirchis an baol go dtarchuirfear HBV ó mháthair go naíonán má thugtar tenofovir disoproxil do mháithreacha, chomh maith le globulin imdhíonachta heipitíteas B agus vacsaín heipitíteas B i naíonáin.

I dtír thriail chliniciúla rialaithe, riaradh 327 bean torrach le hionfhabhtú ainsealach HBV tenofovir disoproxil (245 mg) uair sa lá ó 28 go 32 seachtain iompair trí 1 go 2 mhí iarthuisimh; Lean mná agus a naíonáin ar feadh suas le 12 mhí tar éis an tseachadta. Níor tháinig aon chomhartha sábháilteachta chun cinn ó na sonraí seo.

Beathú Cíche

Go ginearálta, má dhéantar an nuabheirthe a bhainistiú go leordhóthanach chun heipitíteas B a chosc tráth breithe, féadfaidh máthair le heipitíteas B a leanbh a bheathú cíche.

Déantar Tenofovir a dhíscailleadh i mbainne daonna ag leibhéil an-íseal agus meastar go bhfuil nochtadh naíonán trí bhainne cíche diomaibhseach. Cé go bhfuil sonraí fadtéarmacha teoranta, níor tuairiscíodh aon fhrithghníomhartha díobhálacha i naíonáin chíce, agus d'fhéadfadh máithreacha ionfhabhtaithe HBV ag baint úsáide as tenofovir disoproxil beathú cíche.

Chun tarchur VEID chuig an naíonán a sheachaint, moltar do mhná a bhfuil VEID acu gan beathú cíche dá naíonáin.

Torthúlacht

Tá sonraí cliniciúla teoranta ann maidir leis an éifeacht a bhíonn ag tenofovir disoproxil ar thorthúlacht. Ní léiríonn staidéir ar ainmhithe éifeachtaí díobhálacha tenofovir disoproxil ar thorthúlacht.

4.7 Éifeachtaí ar an gcumas tiomána agus úsáide inneall

Ní dhearnadh aon staidéir ar na héifeachtaí ar an gcumas meaisíní a thiomáint agus a úsáid. Mar sin féin, ba chóir a chur in iúl d'othair gur tuairiscíodh meadrán le linn cóireála le tenofovir disoproxil.

4.8 Éifeachtaí neamh-inmhianaithe

Achoimre ar an bpróifíl sábháilteachta

VEID-1 agus heipitíteas B: In othair a fhaigheann tenofovir disoproxil, tuairiscíodh imeachtaí neamhchoitianta lagú duánach, teip duánach agus imeachtaí neamhchoitianta feadánpaite duánach cóngarach (lena n-áirítear siondróm Fanconi) uaireanta as a dtagann neamhghnácha cnámh (a chuireann go minic le bristeacha). Moltar monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm duánach d'othair a fhaigheann Viread (féach cuid 4.4).

VEID-1: Is féidir a bheith ag súil go bhfaighidh thart ar aon trian d'othair fhrithghníomhartha díobhálacha tar éis cóireála le tenofovir disoproxil i gcomhar le gníomhairí frith-aisvíreasacha eile. De ghnáth bíonn na fhrithghníomhartha seo éadrom go himeachtaí gastraistéigeach measartha. Chuir thart ar 1% d'othair fásta cóireáilte-tenofovir deireadh le cóireáil mar gheall ar na himeachtaí gastraistéigeach.

Heipitíteas B: Is féidir a bheith ag súil go bhfaighidh thart ar an gceathrú cuid d'othair fhrithghníomhartha díobhálacha tar éis cóireála le tenofovir disoproxil, a bhfuil an chuid is mó acu éadrom. I dtrialacha cliniciúla ar othair ionfhabhtaithe HBV, ba é an t-imoibriú díobhálach is minice a tharlaíonn le tenofovir disoproxil ná masmas (5.4%).

Tuairiscíodh géarú ar heipitíteas in othair ar chóireáil chomh maith le hothair a bhfuil deireadh curtha acu le teiripe heipitíteas B (féach roinn 4.4).

Achoimre thábláilte ar fhrithghníomhartha díobhálacha

Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha le haghaidh tenofovir disoproxil bunaithe ar shonraí sábháilteachta ó staidéir chliniciúla agus ó thaithí iar-mhargaíochta. Cuirtear gach fhrithghníomh díobhálach i láthair i dTábla 2.

Staidéir chliniciúla VEID-1: Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha ó shonraí staidéir chliniciúla VEID-1 bunaithe ar thaithí in dhá staidéir i 653 othar a bhfuil taithí acu ar-chóireáil a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 443) nó phlaiceábó (n = 210) i gcomhar le táirgí íocshláinte frith-aisvíreasach eile ar feadh 24 seachtaine agus freisin i staidéir dall-dúbailte comparáideach rialaithe ina bhfuair 600 othar cóireála-saonta cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg (n = 299) nó stavudine (n = 301) i gcomhar le lamivudine agus efavirenz do 144 seachtain.

Staidéir chliniciúla Heipitíteas B: Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha ó shonraí staidéir chliniciúla HBV bunaithe go príomha ar thaithí in dhá staidéir rialaithe comparáideacha dall-dúbailte ina bhfuair 641 othar fásta le heipitíteas B ainsealach agus galar ae cúitithe cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg laethúil (n = 426) nó adefovir dipivoxil 10 mg laethúil (n = 215) ar feadh 48

seachtaine. Bhí na frithghníomhartha díobhálacha a breathnaíodh le cóireáil leanúnach ar feadh 384 seachtaine comhsheasmhach le próifíl tenofovir disoproxil. Tar éis meath tosaigh de thart ar -4.9 ml/nóiméad (ag baint úsáide as cothromóid Cockcroft-Gault) nó -3.9 ml/min/1.73 m² (ag baint úsáide as modhnú ar aiste bia i gcothromóid galar duánach [MDRD]) tar éis na chéad 4 seachtaine cóireála, an ráta den laghdú bliantúil i ndiaidh bunlíne na feidhme duánach a tuairiscíodh in othair cóireáilte tenofovir disoproxil bhí -1.41 ml/nóiméad in aghaidh na bliana (ag baint úsáide as cothromóid Cockcroft-Gault) agus -0.74 ml/min/1.73 m² in aghaidh na bliana (ag baint úsáide as cothromóid MDRD).

Othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu: Rinneadh measúnú ar phróifíl sábháilteachta tenofovir disoproxil in othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu i staidéar rialaithe gníomhach dall-dúbailte (GS-US-174-0108) ina bhfuair othair fásta cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 45) nó emtricitabine móide tenofovir disoproxil (n = 45) nó entecavir (n = 22) ar feadh 48 seachtaine.

Sa lámh cóireála tenofovir disoproxil, scoir 7% d'othair de chóireáil mar gheall ar theagmhas díobhálach; Bhí méadú deimhnithe ag 9% de na hothair ar creatínín séiream de ≥ 0.5 mg / dl nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg / dl trí sheachtain 48; Ní raibh aon difríochtaí suntasacha staitistiúla idir na hairm ina bhfuil Tenofovir-le chéile agus lámh Entecavir. Tar éis 168 seachtaine, bhí teip infhulaingtheachta ag 16% (7/45) den ghrúpa tenofovir disoproxil, 4% (2/45) den ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil, agus 14% (3/22) den ghrúpa entecavir. Trí déag faoin gcéad (6/45) den ghrúpa tenofovir disoproxil, bhí méadú deimhnithe ag 13% (6/45) den ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil, agus 9% (2/22) den ghrúpa entecavir i séiream creatíne ≥ 0.5 mg / dl nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg / dl.

Ag seachtain 168, i ndaonra seo na n-othar a bhfuil galar ae díchúitithe orthu, bhí ráta an bháis de 13% (6/45) sa ghrúpa tenofovir disoproxil, 11% (5/45) sa ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil agus 14% (3/22) sa ghrúpa entecavir. Ba é an ráta carcinoma hepatocellular ná 18% (8/45) sa ghrúpa tenofovir disoproxil, 7% (3/45) sa ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil agus 9% (2/22) sa ghrúpa entecavir.

Bhí ábhair a raibh scór CPT bonnlíne ard acu i mbaol níos airde teagmhais dhíobhálacha thromchúiseacha a fhorbairt (féach roinn 4.4).

Othair le heipitíteas ainsealach atá -frithsheasmhach in aghaidh lamivudine B: Níor aithníodh aon fhrithghníomhartha díobhálacha nua ar tenofovir disoproxil ó staidéar randamach, dall-dúbailte (GS-US-174-0121) ina bhfuair 280 othar atá frithsheasmhach in aghaidh lamivudine-cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 141) nó disoproxil emtricitabine / tenofovir (n = 139) ar feadh 240 seachtain.

Liostaítear thíos na frithghníomhartha díobhálacha a bhfuil amhras fúthu (ar a laghad is féidir) le cóireáil de réir aicme agus minicíocht orgán an chórais choirp. Laistigh de gach grúpáil minicíochta, cuirtear éifeachtaí neamh-inmhianaithe i láthair d'fhonn tromchúis a laghdú. Sainmhínítear minicíochtaí mar mhinicíochtaí an-choitianta ($\geq 1/10$), coitianta ($\geq 1/100$ go $< 1/10$), neamhchoitianta ($\geq 1/1,000$ go $< 1/100$) nó neamhchoitianta ($\geq 1/10,000$ go $< 1/1,000$).

Tábla 2: Achoimre tabulated ar fhrithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil bunaithe ar staidéar cliniciúil agus taithí iar-mhargáíochta

Minicíocht	Tenofovir disoproxil
<i>Meitibileacht agus neamhoird chothaithe:</i>	
An-choitianta:	hipeafosfáitéime ¹
Neamhchoitianta:	hipeacailéime ¹
Uathúla:	aigéadóis lachtach
<i>Neamhoird an chórais néarógach:</i>	
An-choitianta:	Meadhrán
Coitianta:	Tinneas cinn

Minicíocht	Tenofovir disoproxil
<i>Neamhoird gastrointestinal:</i>	
An-choitianta:	buinneach, urlacan, masmas
Coitianta:	pian bhoilg, distension bhoilg, gaofaireacht
Neamhchoitianta:	Paincréitíteas
<i>Neamhoird heipiteadhomlasaí:</i>	
Coitianta:	trasaimionáis méadaithe
Uathúla:	steatosis hepatach, heipitíteas
<i>Neamhoird fíochán craicinn agus fo-chraiceann:</i>	
An-choitianta:	Gríos
Uathúla:	Angóma
<i>Neamhoird fíochán mhatánchnámharlaigh agus tacaíochta:</i>	
Coitianta:	laghdú ar dhlús mianraí cnámh ³
Neamhchoitianta:	rabdamalú ¹ , laige matáin ¹
Uathúla:	oistéamalaice (a léirítear mar phian cnámh agus a chuireann go minic le bristeacha) ^{1, 2} , miópaite ¹
<i>Neamhoird duánacha agus fuail:</i>	
Neamhchoitianta:	creatinín méadaithe, feadánpaite duánach cóngarach (lena n-áirítear siondróm Fanconi)
Uathúla:	teip ghéar duánach, teip duánach, neacróis ghéar feadánach, neifritíteas (lena n-áirítear nephritis géarmhíochaine scáineach) ² , diaibéiteas feadánpaite insipidus
<i>Neamhoird ghinearálta agus coinníollacha láithreáin riaracháin:</i>	
An-choitianta:	Aistéine
Coitianta:	Tuirse

¹ D'fhéadfadh an t-imoibriú díobhálach seo tarlú mar thoradh ar feadánpaite duánach cóngarach. Ní mheastar go bhfuil baint chúiseach aige le tenofovir disoproxil in éagmais an choinnill seo.

² Aithníodh an t-imoibriú díobhálach seo trí fhaireachas iar-mhargáíochta ach níor breathnaíodh é i dtrialacha clínicíúla rialaithe randamaithe nó i gclár rochtana leathnaithe tenofovir disoproxil. Measadh an chatagóir minicíochta ó ríomh staitistiúil bunaithe ar líon iomlán na n-othar a nochtadh do tenofovir disoproxil i dtrialacha clínicíúla rialaithe randamaithe agus an clár rochtana leathnaithe (n = 7,319).

³ Measadh minicíocht an fhrithghníomhartha díobhálacha seo bunaithe ar shonraí sábháilteachta a fuarthas ó staidéir chliniciúla éagsúla le TDF in othair HBV-ionfhabhtaithe. Féach freisin rannáin 4.4 agus 5.1.

Cur síos ar fhrithghníomhartha díobhálacha roghnaithe

VEID-1 agus heipitíteas B:

Lagú duánach

De réir mar a d'fhéadfadh Viread a bheith ina chúis le monatóireacht damáiste duánach ar fheidhm duánach moltar (féach roinn 4.4 agus 4.8 *Achoimre ar an bpróifíl sábháilteachta*). Feadánpaite duánach cóngarach réiteach nó feabhsaithe go ginearálta tar éis scor tenofovir disoproxil. Mar sin féin, i roinnt othar, níor réitigh laghduithe ar imréiteach creatinín go hiomlán in ainneoin scor tenofovir disoproxil. Tá othair atá i mbaol lagú duánach (amhail othair a bhfuil fachtóirí riosca duánach bunlíne acu, ard-ghalar VEID, nó othair a fhaigheann cógais nephrotocsaineacha comhchéimneach) i mbaol níos mó go bhfaighidh siad aisghabháil neamhiomlán ar fheidhm duánach in ainneoin scor tenofovir disoproxil (féach roinn 4.4).

Aigéadóis lachtach

Tuairiscíodh cásanna aigéadóis lachtaigh le tenofovir disoproxil ina n-aonar nó i gcomhar le frith-aisvíreasacha eile. Tá othair a bhfuil fachtóirí réamh-mheasta acu amhail othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu, nó othair a fhaigheann míochainí comhchéimneacha ar eol dóibh aigéadóis lachtach a spreagadh i mbaol méadaithe go bhfaighidh siad aigéadóis lachtach dian le linn cóireála tenofovir disoproxil, lena n-áirítear torthaí marfacha.

VEID-1:

Paraiméadair mheitibileacha

D'fhéadfadh méachan agus leibhéil lipídí fola agus glúcóis méadú le linn teiripe frith-aisvíreasach (féach roinn 4.4).

Siondróm athghníomhachtú imdhíonachta

In othair atá ionfhabhtaithe le VEID a bhfuil easnamh mór imdhíonachta orthu tráth tionscnaimh CART, d'fhéadfadh imoibriú athlastacha le hionfhabhtuithe faille aisiomptómacha nó iarmharacha teacht chun cinn. Tuairiscíodh neamhoird uath-imdhíonachta (amhail galar Graves agus heipitíteas

uath-imdhíonachta) freisin; mar sin féin, tá an t-am tuairiscithe chun tosú níos athraithí agus is féidir leis na himeachtaí seo tarlú go leor míonna tar éis cóireáil a thionscnamh (féach roinn 4.4).

Oistéineacróis

Tuairiscíodh cásanna oistéineacróis, go háirithe in othair a bhfuil fachtóirí riosca aitheanta go ginearálta acu, galar VEID chun cinn nó nochtheadh fad-téarmach do CART. Ní fios cé chomh minic is atá sé seo (féach roinn 4.4).

Heipitíteas B:

Géarú heipitíteas le linn cóireála

I staidéir le hothair nuicleosíd-saonta, ingearchlónna ALT ar-chóireáil > 10 n-uaire ULN (uasteorainn gnáth) agus > tharla bonnlíne 2 uair i 2.6% d'othair a bhfuil cóireáil tenofovir disoproxilorthu. Bhí am airmheánach ag ingearchlónna ALT chun tús a chur le 8 seachtaine, réitíodh iad le cóireáil leanúnach, agus, i bhformhór na gcásanna, bhí baint acu le $\geq 2 \log_{10}$ cóip / laghdú ml ar ualach víreasach a tháinig roimh an ingearchló ALT nó a bhí i gcomhthráth leis. Moltar monatóireacht thréimhsiúil ar fheidhm hepatic le linn cóireála (féach roinn 4.4).

Géarú heipitíteas tar éis deireadh a chur le cóireáil

In othair ionfhabhtaithe HBV, tharla fianaise chliniciúil agus saotharlainne ar ghéarú heipitíteas tar éis deireadh a chur le teiripe HBV (féach roinn 4.4).

Daonra péidiatrach

VEID-1

Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha bunaithe ar dhá thriail randamaithe (staidéir GS-US-104-0321 agus GS-US-104-0352) i 184 othar péidiatraiceach ionfhabhtaithe le VEID-1 infected paediatric patients (idir 2 agus < 18 mbliana d'aois) a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 93) nó plaicéabó / comparadóir gníomhach (n = 91) i gcomhar le gníomhairí frith-aisvíreasach eile ar feadh 48 seachtaine (féach roinn 5.1). Bhí na frithghníomhartha díobhálacha a breathnaíodh in othair phéidiatraiceacha a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil comhsheasmhach leo siúd a breathnaíodh i staidéir chliniciúla ar tenofovir disoproxil i ndaoine fásta (féach cuid 4.8 *Achoimre táblaithe ar fhrithghníomhartha díobhálacha* agus 5.1).

Tuairiscíodh laghduithe ar BMD in othair phéidiatraiceacha. In ógánaigh ionfhabhtaithe VEID-1, bhí na scóir BMD-Z a breathnaíodh in ábhair a fuair tenofovir disoproxil níos ísle ná iad siúd a breathnaíodh in ábhair a fuair phlaicéabó. I leanaí ionfhabhtaithe VEID-1, bhí na scóir BMD-Z a breathnaíodh in ábhair a d'aistrigh go tenofovir disoproxil níos ísle ná iad siúd a breathnaíodh in ábhair a d'fhan ar a réimeas le stavudine nó zidovudine iontú (féach roinn 4.4 agus 5.1).

I staidéar GS-US-104-0352, 8 as 89 othar péidiatraiceach (9.0%) faoi lé tenofovir disoproxil (nochtheadh disoproxil airmheán tenofovir 331 seachtaine) scor drugaí staidéir mar gheall ar imeachtaí díobhálacha duánach. Bhí torthaí saotharlainne ag cúig ábhar (5.6%) a bhí comhsheasmhach go clínicíúil le feadánpaite duánach cóngarach, agus scoir 4 acu teiripe tenofovir disoproxil. Bhí luachanna ráta scagacháin glomarúlach measta (GFR) ag seacht n-othar idir 70 agus 90 mL/min/1.73 m². Ina measc, bhí laghdú suntasach clínicíúil ar GFR measta ag 3 othar a d'fheabhsaigh tar éis deireadh a chur le tenofovir disoproxil.

Heipitíteas ainsealach B

Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha bunaithe ar staidéar randamach (staidéar GS-US-174-0115) i 106 othar ógánach (12 go < 18 bliain d'aois) a bhfuil heipitíteas ainsealach B ag fáil cóireála le tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) nó phlaicéabó (n = 54) ar feadh 72 seachtaine agus staidéar randamach (Staidéar GS-US-174-0144) in 89 othar a bhfuil heipitíteas B ainsealach (2 go < 12 bliain d'aois) ag fáil cóireála le tenofovir disoproxil (n = 60) nó phlaicéabó (n = 29) ar feadh 48 seachtain. Bhí na frithghníomhartha díobhálacha a breathnaíodh in othair phéidiatraiceacha a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil comhsheasmhach leo siúd a breathnaíodh i staidéir chliniciúla ar tenofovir disoproxil i ndaoine fásta (féach cuid 4.8 *Achoimre táblaithe ar fhrithghníomhartha díobhálacha* agus 5.1).

Breathnaíodh laghduithe ar BMD in othair phéidiatraiceacha ionfhabhtaithe HBV 2 go < 18 mbliana d'aois. Bhí na Z-scóranna BMD a breathnaíodh in ábhair a fuair tenofovir disoproxil níos ísle ná iad siúd a breathnaíodh in ábhair a fuair phlaicéabó (féach roinn 4.4 agus 5.1).

Daonra(i) speisialta eile

Daoine scothaosta

Ní dhearnadh staidéar ar Tenofovir disoproxil in othair os cionn 65 bliain d'aois. Is mó an seans go mbeidh feidhm duánach laghdaithe ag othair scothaosta, mar sin ba chóir a bheith cúramach agus othair scothaosta á gcóireáil le tenofovir disoproxil (féach cuid 4.4).

Othair a bhfuil lagú duánach orthu

Ós rud é gur féidir le tenofovir disoproxil a bheith ina chúis le tocsaineacht duánach, moltar dlúthfhaireachán a dhéanamh ar fheidhm duánach in othair aosacha a bhfuil lagú duánach acu a bhfuil cóireáil orthu le Viread (féach cuid 4.2, 4.4 agus 5.2). Ní mholtar tenofovir disoproxil a úsáid in othair phéidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu (féach roinn 4.2 agus 4.4).

Tuairisciú ar fhrithghníomhartha díobhálacha amhrasta

Tá sé tábhachtach frithghníomhartha díobhálacha amhrasta a thuairisciú tar éis údarú an táirge íocshláinte. Is féidir faireachán leanúnach a dhéanamh ar chothromaíocht sochair/riosca an táirge íocshláinte dá bharr. Iarrtar ar ghairmithe cúraim sláinte aon fhrithghníomhartha díobhálacha amhrasta a thuairisciú tríd **an gcóras náisiúnta tuairiscithe atá luaite in Aguisín V**.

4.9 Ródháileog

Comharthaí

Má tharlaíonn ródháileog ní mór monatóireacht a dhéanamh ar an othar le haghaidh fianaise ar thocsaineacht (féach roinn 4.8 agus 5.3), agus cóireáil thacúil chaighdeánach a chur i bhfeidhm de réir mar is gá.

Bainistíocht

Is féidir Tenofovir a bhaint trí haema-scagdhealaithe; Is é an t-imréiteach haema-scagdhealaithe airmheánach de tenofovir ná 134 ml / min. Ní fios an féidir tenofovir a bhaint trí scagdhealú peireatóinéim.

5. AIRÍONNA CÓGASEOLAÍOCHA

5.1 Airíonna cógasdinimiciúla

Grúpa Cógastheiripeach: Ais-víreaseach le haghaidh úsáid chórasach; núicléisíd agus núicléitíd coscáirí tras-scrioptáis droim ar ais, cód ATC: J05AF07

Sásra gníomhaíochta agus éifeachtaí cógasdinimiciúla

Is é tenofovir disoproxil fumarate salann fúmaráite an pródruga tenofovir disoproxil. Déantar tenofovir disoproxil a ionsú agus a thiontú go dtí an tsubstaint ghníomhach tenofovir, ar analógach monafosfáit núicléisíd (núicléitíd) é. Déantar Tenofovir a thiontú ansin go dtí an meitibilít ghníomhach, défhosfáit tenofovir, críoctóir slabhra obligate, trí einsímí ceallacha a chuirtear in iúl go bunúsach. Tá leathré ioncheallach de 10 n-uair an chloig ag défhosfáit Tenofovir i ngníomh agus 50 uair an chloig i gcealla monanúicléach fola imeallacha (PBMCan). Cuireann défhosfáit tenofovir bac ar tras-scrioptáis droim ar ais VEID-1 agus an polaiméaráis HBV trí chomórtas ceangailteach díreach leis an tsubstaint nádúrtha deocsairbonucleotide agus, tar éis é a ionchorprú i DNA, trí fhoirceannadh slabhra DNA. Is inhibitor lag de pholaiméiréisí ceallacha α , β , agus γ é diphosphate tenofovir. Ag tiúchan suas le 300 mol/l, níor léirigh tenofovir aon éifeacht ar shintéisíú DNA miteachondrial nó ar tháirgeadh aigéid lachtaigh i dtástálacha in vitro.

Sonraí a bhaineann le HIV

Gníomhaíocht fhrithvíreasach VEID *in vitro*: Is é an tiúchan tenofovir atá ag teastáil le haghaidh cosc 50% (EC₅₀) den chineál fiáin saotharlainne VEID-1_{IIIB} ná 1-6 µmol/l i línte cille limfóideach agus 1.1 µmol/l i gcoinne fochineál príomhúil VEID-1 aonraíonn B i PBMCanna. Tá Tenofovir gníomhach freisin i gcoinne fochineálacha VEID-1A, C, D, E, F, G, agus O agus i gcoinne VEID_{BaL} i gcealla monaicit/macrafagach príomhúla. Léiríonn Tenofovir gníomhaíocht *in vitro* i gcoinne VEID-2, le EC₅₀ de 4.9 µmol/l i gcealla MT-4.

Friotaíocht: Roghnaíodh cineálacha VEID-1 a bhfuil claonadh laghdaithe acu i leith tenofovir agus sóchán K65R in tras-scriptáis droim ar ais *in vitro* agus i roinnt othar (féach Éifeachtúlacht agus sábháilteacht chliniciúil). Ba cheart tenofovir disoproxil a sheachaint in othair a bhfuil taithí fhrith-aisvíreasach acu a bhfuil tréithchineálacha acu a chothaíonn an sóchán K65R (féach cuid 4.4). Ina theannta sin, roghnaigh tenofovir ionadú K70E in tras-scriptáis droim ar ais VEID-1 agus bíonn so-ghabhálacht laghdaithe ag leibhéal íseal i leith tenofovir mar thoradh air.

Tá measúnú déanta ag staidéir chliniciúla in othair a bhfuil taithí acu ar chóireáil-ar ghníomhaíocht fhrith-VEID de tenofovir disoproxil 245 mg i gcoinne tréithchineálacha de VEID-1 a bhfuil frithsheasmhacht in aghaidh coscairí núicléasíde acu. Tugann na torthaí le fios gur léirigh othair a léirigh VEID 3 nó níos mó sóchán a bhaineann le thymidine-analóg (TAManna) lena n-áirítear an sóchán droim ar ais transcriptase M41L nó L210W freagra laghdaithe ar theiripe tenofovir disoproxil 245 mg.

Éifeachtúlacht chliniciúil agus sábháilteacht

Léiríodh éifeachtaí tenofovir disoproxil ar dhaoine fásta a bhfuil taithí- acu ar chóireáil- agus ar dhaoine a bhfuil ionfhabhtú VEID-1 naí orthu i dtrialacha 48 seachtaine agus 144 seachtaine, faoi seach.

I staidéar GS-99-907, cuireadh cóireáil ar 550 othar fásta a raibh taithí acu ar chóireáil-le phlaicéabó nó le tenofovir disoproxil 245 mg ar feadh 24 seachtaine. Ba é meánáireamh bunlíne na gceall CD4 ná 427 ceall/mm³, ba é an meán-phlasma bunlíne VEID-1 RNA ná 3.4 log₁₀ cóip/ml (bhí ualach víreasach < 5,000 cóip/ml) ag 78% d'othairagus b'ionann an mheántréimhse de chóireáil VEID roimhe seo. bhí 5.4 bliana. Léirigh anailís bhunlíne ghéinitíopach ar aonrúcháin VEID ó 253 othar go raibh sócháin friotaíochta VEID-1 ag 94% de na hothair a bhain le coscairí tras-scríbhíne droim ar ais núicléisid, bhí sócháin ag 58% a bhain le coscairí próitéais agus bhí sócháin ag 48% a bhain le coscairí tras-scríbhinnáis droim ar ais neamhnúicléasíde.

Ag seachtain 24 ba é an meánathrú ualaithe ó thaobh ama ón mbonnlíne i log₁₀ plasma leibhéil VEID-1 RNA (DAVG₂₄) ná -0.03 log₁₀ cóipeanna/ml agus -0.61 log₁₀ cóipeanna/ml do na faighteoirí phlaicéabó agus tenofovir disoproxil 245 mg (p < 0.0001). Chonacthas difríocht shuntasach staitistiúil i bhfabhar tenofovir disoproxil 245 mg sa mheánathrú ualaithe ó thaobh ama ón mbunlíne ag seachtain 24 (DAVG₂₄) le haghaidh comhaireamh CD4 (+13 cealla/mm³ le haghaidh tenofovir disoproxil 245 mg i gcoinne -11 cealla/mm³ le haghaidh phlaicéabó, p-luach = 0.0008). Bhí an freagra antiviral ar tenofovir disoproxil marthanach trí 48 seachtaine (DAVG₄₈ bhí -0.57 log₁₀ cóipeanna/ml, bhí céatadán na n-othar le VEID-1 RNA faoi bhun 400 nó 50 cóip/ml cothrom le 41% agus 18 % faoi seach). D'fhorbair ochtar (2%) othar cóireáilte tenofovir disoproxil 245 mg an sóchán K65R laistigh den chéad 48 seachtaine.

Rinne an chéim staidéir ghníomhach rialaithe dall-dúbailte, GS-99-903, 144- seachtaine, measúnú ar éifeachtúlacht agus sábháilteacht tenofovir disoproxil 245 mg i gcoinne stavudine nuair a úsáidtear é i gcomhcheangal le lamivudine agus efavirenz in othair aosaigh ionfhabhtaithe le VEID-1 saonta chuig teiripe fhrith-aisvíreasach. Ba é meánáireamh bunlíne na gceall CD4 ná 279 ceall/mm³, b'ionann an meán-phlasma bunlíne VEID- RNA agus 4.91 cóipeanna log₁₀ /ml, bhí ionfhabhtú Siomptómach VEID-1 ag 19% d'othair agus bhí SEIF ag 18%. Rinneadh othair a shrathú trí chomhaireamh bunlíne VEID-1 RNA agus CD4. Bhí ualaí víreasacha bunlíne ag daichead-trí faoin gcéad d'othair > 100,000 cóip/ml agus bhí comhaireamh cealla CD4 < 200 ceall/ml ag 39%.

Le hintinn anailís a chóireáil (sonraí in easnamh agus aistriú i dteiripe frith-aisvíreasach (ART) a mheastar mar theip), ba é 80% agus 76% faoi seach líon na n-othar a raibh VEID-1 RNA orthu ná 400 cóip/ml agus 50 cóip/ml ag 48 seachtaine den chóireáil. sa lámh tenofovir disoproxil 245 mg, i gcomparáid le 84% agus 80% sa lámh stavudine. Ag 144 seachtaine, bhí comhréir na n-othar le VEID-1 RNA faoi bhun 400 cóip/ml agus 50 cóip/ml 71% agus 68% faoi seach sa lámh tenofovir disoproxil 245 mg, i gcomparáid le 64% agus 63% sa lámh stavudine.

Bhí an meánathrú ón mbunlíne le haghaidh comhaireamh VEID-1 RNA agus CD4 ag 48 seachtaine de chóireáil comhchosúil sa dá ghrúpa cóireála (-3.09 agus -3.09 $\log_{10}$ cóipeanna/ml; +169 agus 167 cealla/mm³ sna grúpaí tenofovir disoproxil 245 mg agus stavudine, faoi seach). Ag 144 seachtaine cóireála, d'fhan an meánathrú ón mbunlíne comhchosúil sa dá ghrúpa cóireála (-3.07 agus -3.03 cóipeanna $\log_{10}$ /ml; +263 agus +283 cealla/mm³ sna grúpaí tenofovir disoproxil 245 mg agus stavudine, faoi seach). Chonacthas freagairt chomhsheasmhach ar chóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg beag beann ar chomhaireamh bunlíne VEID-1 RNA agus CD4.

Tharla an sóchán K65R i gcéatadán beagán níos airde d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil ná sa ghrúpa rialaithe gníomhach (2.7% i gcomparáid le 0.7%). Tháinig frithsheasmhacht Efavirenz nó lamivudine roimh nó comhtharlú le forbairt K65R i ngach cás. Bhí VEID ag ocht n-othar a léirigh K65R sa ghéag tenofovir disoproxil 245 mg, tharla 7 gcinn díobh seo le linn na chéad 48 seachtaine den chóireáil agus an ceann deireanach le linn na seachtaine 96. Níor tugadh faoi deara aon fhorbairt eile K65R go dtí seachtain 144. D'fhorbair othar amháin sa ghéag tenofovir disoproxil ionadú K70E sa víreas. Ó na hanailísí géinitíopacha agus feinitíopacha araon, ní raibh aon fhianaise ar bhealaí eile friotaíochta in aghaidh tenofovir.

Sonraí a bhaineann le HBV

Gníomhaíocht frithvíreasach HBV in vitro: Rinneadh measúnú ar ghníomhaíocht frithvíreasach *in vitro* tenofovir in aghaidh HBV sa líne chill HepG2 2.2.15. Bhí na luachanna EC₅₀ do tenofovir sa raon 0.14 go 1.5 μ mol/l, le luachanna CC₅₀ (tiúchan cíteatocsaineachta 50%) > 100 μ mol/l.

Friotaíocht: Níor sainathnódh aon sócháin HBV a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil (féach Éifeachtúlacht agus sábháilteacht chliniciúil). I dtástálacha cille-bhunaithe, léirigh tréithchineálacha HBV a léirigh na sócháin rtV173L, rtL180M, agus rtM204I/V a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh lamivudine agus telbivudine go raibh claonadh i leith tenofovir idir 0.7- agus 3.4-huaire níos mó ná víreas de chineál fiáin. Léirigh tréithchineálacha HBV a léirigh na sócháin rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V agus rtM250V a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh entecavir so-ghabhálacht i leith tenofovir idir 0.6- agus 6.9-huaire níos mó ná an víreas fiáin. Léirigh tréithchineálacha HBV a léirigh na sócháin friotaíochta-bhaineann le adefovir rtA181V agus rtN236T go raibh siad so-ghabhálach i leith tenofovir idir 2.9- agus 10- huaire níos mó ná an víreas fiáin. D'fhan víris ina raibh an sóchán rtA181T so-ghabhálach do tenofovir le luachanna EC₅₀ 1.5-huaire níos mó ná an víreas fiáin.

Éifeachtúlacht chliniciúil agus sábháilteacht

Tá léiriú tairbhí tenofovir disoproxil i ngalar cúitithe agus díchúitithe bunaithe ar fhreagraí víreolaíocha, bithcheimiceacha agus séireolaíocha i ndaoine fásta a bhfuil HBeAg dearfach agus HBeAg diúltach heipitíteas ainsealach B acu. I measc na n-othar cóireáilte bhí iad siúd a bhí cóireáil-saonta, a raibh taithí acu ar-lamivudine, a raibh taithí acu ar adefovir dipivoxil-agus othair a raibh sócháin friotaíochta lamivudine agus/nó adefovir dipivoxil orthu ag bunlíne. Léiríodh sochar freisin bunaithe ar fhreagraí histeolaíocha in othair chúitithe.

Taithí in othair a bhfuil galar ae cúitithe orthu ag 48 seachtaine (staidéir GS-US-174-0102 and GS-US-174-0103)

Léirítear torthaí 48 seachtaine ó dhá staidéar randamacha, céim 3 dall-dúbailte a dhéanann comparáid idir tenofovir disoproxil agus adefovir dipivoxil in othair aosacha a bhfuil galar ae cúitithe orthu i dTábla 3 thíos. Rinneadh staidéar GS-US-174-0103 in 266 othar HBeAg dhearfach (randamach agus cóireáilte) agus rinneadh staidéar GS-US-174-0102 in 375 othar (randamach agus cóireáilte) diúltach do HBeAg agus dearfach do HBeAb.

Sa dá staidéar seo bhí tenofovir disoproxil i bhfad níos fearr ná adefovir dipivoxil le haghaidh críochphointe éifeachtúlachta príomhúla na freagartha iomlán (sainmhínithe mar leibhéil HBV DNA < 400 cóip/ml agus feabhsú scóir necro-athlastach Knodell de 2 pointe ar a laghad gan dul in olcas i fiobróis Knodell). Bhain cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg freisin le cion i bhfad níos mó othar a raibh cóipeanna HBV DNA < 400 /ml orthu, i gcomparáid le cóireáil adefovir dipivoxil 10 mg. Bhain an dá chóireáil torthaí comhchosúla amach maidir le freagairt histeolaíoch (sainithe mar fheabhsú scóir necro-athlastach Knodell de 2 pointe ar a laghad gan dul in olcas i fiobróis Knodell) ag seachtain 48 (féach Tábla 3 thíos).

I staidéar GS-US-174-0103 bhí céatadán i bhfad níos mó othar sa ghrúpa tenofovir disoproxil ná sa ghrúpa adefovir dipivoxil tar éis ALT a normalú agus caillteanas HBsAg bainte amach acu ag seachtain 48 (féach Tábla 3 thíos).

Tábla 3: Paraiméadair éifeachtúlachta in othair chúitithe HBeAg diúltach agus HBeAg dearfach ag seachtain 48

Paraiméadar	Staidéar 174-0102 (HBeAg diúltach)		Staidéar 174-0103 (HBeAg dearfach)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Comhlíonta freagairt (%)^a	71*	49.	67*	12.
Histeolaíocht Freagra histeolaíochta(%) ^b	72.	69.	74.	68.
Laghdú airmheánach HBV DNA ón mbunlíne ^c (log ₁₀ cóipeanna/ml)	-4.7*	-4.0.	-6.4*	-3.7.
HBV DNA (%) < 400 cóipeanna/ml (< 69 IU/ml)	93*	63.	76*	13.
ALT (%) Normalaithe ALT ^d	76.	77.	68*	54.
Séireolaíocht (%) HBeAg caillteanas/seirthiontú	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg caillteanas/seirthiontú	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-luach i gcoinne adefovir dipivoxil < 0.05.

^a Freagra iomlán a shainmhínítear mar leibhéil DNA HBV < 400 cóip / ml agus feabhsú scór necro-athlastach Knodell de 2 phointe ar a laghad gan dul in olcas i fiobróis Knodell.

^b Feabhsú scór necro-athlastach Knodell de 2 phointe ar a laghad gan dul in olcas i bhfiobróis Knodell.

^c Ní léiríonn an t-athrú airmheánach ó bhunlíne HBV DNA ach an difríocht idir bunlíne HBV DNA agus teorainn braite (LOD) na measúnachta.

^d Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar normalú ALT ach othair le ALT os cionn ULN ag an mbunlíne.

n/a = Ní bhaineann le hábhar.

Bhain Tenofovir disoproxil le cion i bhfad níos mó othar le HBV DNA do-bhraite (< 169 cóipeanna/ml [< 29 IU/ml]; teorainn chainníochtaithe mheasúnacht HBV Roche Cobas Taqman), i gcomparáid le adefovir dipivoxil (staidéar GS-US-174-0102; 91%, 56% and staidéar GS-US-174-0103; 69%, 9%), faoi seach.

Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil inchomparáide in othair núicléisíd-saonta (n = 51) agus núicléisíd-saonta (n = 375) agus in othair le gnáth-ALT (n = 21) agus ALT neamhghnácha (n = 405) ag bunlíne nuair a bhí staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103. comhcheangailte. Cuireadh cóireáil le lamivudine roimhe seo ag daichead-naoi de na 51 othar a raibh taithí acu ar -núicléasíde. D'éirigh le seachtó-trí faoin gcéad de na hothair a raibh taithí acu ar núicléasíd-agus 69% d'othair núicléasaigh-saonta freagairt iomlán ar chóireáil; Bhain 90% de na hothair a raibh taithí acu ar núicléasíde-agus 88% d'othair núicléasaigh-naí amach cosc HBV DNA < 400 cóip/ml. Bhain gach othar le gnáth-ALT ag an mbunlíne agus 88% d'othair le ALT neamhghnácha ag an mbunlíne cosc HBV DNA < 400 cóip/ml.

Taithí níos faide ná 48 seachtaine i staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103

I staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103, tar éis cóireáil dall-dúbailte a fháil ar feadh 48 seachtaine (ceachtar tenofovir disoproxil 245 mg nó adefovir dipivoxil 10 mg), rolladh othair anonn gan aon bhriseadh ar chóireáil chuig lipéad-oscail tenofovir disoproxil. I staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103, lean 77% agus 61% d'othair sa staidéar go 384 seachtaine, faoi seach. Ag seachtainí 96, 144, 192, 240, 288 agus 384, coinníodh cosc víreasach, freagairtí bithcheimiceacha agus séireolaíocha le cóireáil leanúnach díoproxil tenofovir (féach Táblaí 4 agus 5 thíos).

Tábla 4: Paraiméadair éifeachtúlachta in othair chúitithe HBeAg diúltach le linn na seachtaine 96, 144, 192, 240, 288 agus 384 cóireáil lipéad-oscailte

Paraiméadar ^a	Staidéar 174-0102 (HBeAg diúltach)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Seachtain	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 cóipeanna/ml (< 69 IU/ml)	90.	87.	84.	83.	80.	74.	89.	88.	87.	84.	84.	76.
ALT (%) Normalaithe ALT ^d	72.	73.	67.	70.	68.	64.	68.	70.	77.	76.	74.	69.
Séireolaíocht (%) HBeAg caillteanas/ serotíontú	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 caillteanas/ serotíontú	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 Bunaithe ar algartam Meastóireachta Fadtéarmach (Anailís LTE) - Tá othair a scoir den staidéar ag am ar bith roimh sheachtain 384 mar gheall ar chríochoimeáil sainithe prótacail, chomh maith leo siúd a chríochnaigh seachtain 384, san áireamh san ainmneoir.

^b 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dúbailte-dall agus lipéad-oscailte 48 seachtaine ina dhiaidh.

^c 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 48 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^d Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar normalú ALT ach othair le ALT os cionn ULN ag an mbunlíne.

^e 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine le lipéad-oscailte.

^f 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^g 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^h 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

ⁱ 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 192 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^j 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 192 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^k D'éirigh othar amháin sa ghrúpa seo HBsAg diúltach den chéad uair ag an gcuart 240 seachtaine agus bhí sé ar siúl sa staidéar tráth an scoite sonraí. Mar sin féin, deimhníodh caillteanas HBsAg an ábhair ag an gcuart ina dhiaidh sin.

^l 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 240 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^m 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 240 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

ⁿ Is éard atá sna figiúirí a chuirtear i láthair ná céatadáin charnacha bunaithe ar anailís Kaplan Meier gan sonraí a bailíodh tar éis emtricitabine a chur le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil (KM-tenofovir disoproxil) a áireamh.

^o 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte.

^p 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

n/a = Ní bhaineann le hábhar.

Tábla 5: Paraiméadair éifeachtúlachta in othair chúitithe HBeAg dearfach le linn na seachtaine 96, 144, 192, 240, 288 agus 384 cóireáil lipéad-oscailte

Paraiméadar ^a	Staideár 174-0103 (HBeAg dearfach)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Seachtain	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 cóipeanna/ml (< 69 IU/ml)	76.	72.	68.	64.	61.	56.	74.	71.	72.	66.	65.	61.
ALT (%) Normalaithe ALT ^d	60.	55.	56.	46.	47.	47.	65.	61.	59.	56.	57.	56.
Séireolaíocht (%)												
HBsAg caillteanas/ serotiontú	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 caillteanas/ serotiontú	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 Bunaithe ar algartam Meastóireachta Fadtéarmach (Anailís LTE) - Tá othair a scoir den staidéar ag am ar bith roimh sheachtain 384 mar gheall ar chríochoimeáil sainithe prótacail, chomh maith leo siúd a chríochnaigh seachtain 384, san áireamh san ainmneoir.

^b 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dúbailte-dall agus lipéad-oscailte 48 seachtaine ina dhiaidh.

^c 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 48 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^d Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar normalú ALT ach othair le ALT os cionn ULN ag an mbunlíne.

^e 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine le lipéad-oscailte.

^f 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^g Is éard atá sna figiúirí a chuirtear i láthair ná céatadáin charnacha bunaithe ar anailís Kaplan Meier lena n-áirítear sonraí a bailíodh tar éis emtricitabine a chur le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil (KM-ITT).

^h 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte.

ⁱ 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^j 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus 192 seachtaine le lipéad-oscailte.

^k 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 192 seachtaine lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^l Is éard atá sna figiúirí a chuirtear i láthair ná céatadáin charnacha bunaithe ar anailís Kaplan Meier gan sonraí a bailíodh tar éis emtricitabine a chur le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil (KM-tenofovir disoproxil) a áireamh.

^m 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus lipéad-oscailte 240 seachtaine ina dhiaidh.

ⁿ 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 240 seachtaine lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^o 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte.

^p 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

Bhí sonraí bonnlíne péireáilte agus sonraí bithóipse ae seachtaine 240 ar fáil d'othair 331/489 a d'fhan i staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103 ag seachtain 240 (féach Tábla 6 thíos). Ní raibh aon athrú nó feabhas ar fhiobróis ag nócha a cúig faoin gcéad (225/237) d'othair gan cirrhosis ag an mbunlíne agus 99% (93/94) d'othair a raibh cirrhosis ag an mbunlíne orthu (scór fiobróis Ishak). As na 94 othar a raibh cirrhosis orthu ag an mbunlíne (scór fiobróis Ishak: 5-6), ní raibh aon athrú ar scór fiobróis Ishak ag 26% (24) agus d'fhulaing 72% (68) cúlchéimniú cirrhosis faoi sheachtain 240 le laghdú ar scór fiobróis Ishak. ar a laghad 2 pointe.

Tábla 6: Freagra histeolaíoch (%) in ábhair chúitithe HBeAg diúltach agus HBeAg dearfach ag seachtain 240 i gcomparáid leis an mbunlíne

	Staidéar 174-0102 (HBeAg diúltach)		Staidéar 174-0103 (HBeAg dearfach)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Histological response ^{a,b} (%)	88. [130/148]	85. [63/74]	90. [63/70]	92. [36/39]

^a Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar histeolaíocht ach othair a raibh na sonraí bithóipse ae a bhí ar fáil acu (In easnamh = Eisithe) faoi sheachtain 240. Eisiatar freagra tar éis emtricitabine a chur leis (17 ábhar san iomlán sa dá staidéar).

^b Feabhsú scór necro-athlastach Knodell de 2 phointe ar a laghad gan dul in olcas i scór fiobrós Knodell.

^c 48 seachtaine tenofovir disoproxil dall dúbailte agus lipéad oscailte suas le 192 seachtaine ina dhiaidh.

^d 48 seachtain adefovir dipivoxildall dúbailte agus suas le 192 seachtaine lipéad oscailte tenofovir disoproxil.

Taithí in othair le comh-ionfhabhtú VEID agus taithí lamivúdine roimhe seo

I staidéar rialaithe randamach, dall-dúbailte 48-seachtaine, ar tenofovir disoproxil 245 mg in othair aosacha atá comh-fhabhtaithe le VEID-1 agus le heipitíteas B ainsealach a raibh taithí lamivúdine acu roimhe seo (staidéar ACTG 5127), ba iad na meánleibhéil séiream HBV DNA ag bunlíne in othair a ndearnadh randamacht orthu go dtí an ghéag tenofovir ná 9.45 log₁₀ cóipeanna/ml (n = 27). Bhain cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg le meánathrú ar séiream HBV DNA ón mbunlíne, sna hothair a raibh sonraí 48-seachtaine ina leith, de -5.74 log₁₀ cóipeanna/ml (n = 18). Ina theannta sin, bhí gnáth ALT ag 61% d'othair le linn na seachtaine 48.

Taithí in othair a bhfuil macasamhlú víreasach leanúnach acu (staidéar GS-US-174-0106)

Rinneadh éifeachtúlacht agus sábháilteacht tenofovir disoproxil 245 mg nó tenofovir disoproxil 245 mg móide 200 mg emtricitabine a mheas i staidéar randamach, dall-dúbailte (staidéar GS-US-174-0106), in othair HBeAg dearfach agus HBeAg a raibh aosach diúltach acu. víréimeas marthanach (HBV DNA ≥ 1,000 cóip/ml) agus adefovir dipivoxil 10 mg á fháil ar feadh níos mó ná 24 seachtaine. Ag an mbunlíne, rinneadh cóireáil le lamivudine roimhe seo ar 57% d'othair a ndearnadh randamacht orthu go tenofovir disoproxil i gcomparáid le 60% d'othair randamach chuig emtricitabine plus tenofovir disoproxil. Ar an iomlán ag seachtain 24, bhí 66% (35/53) d'othair le HBV DNA < 400 cóip/ml (< 69 IU/ml) i gcomparáid le 69% (36/52) d'othair ar cuireadh cóireáil orthu le emtricitabine móide tenofovir mar thoradh ar chóireáil le tenofovir disoproxil díphróxil (p = 0.672). Ina theannta sin bhí HBV DNA (< 169 cóip/ml [< 29 IU/ml]; do-bhraite ag 55% (29/53) d'othair ar cuireadh cóireáil orthu le tenofovir disoproxil; teorainn chainníochtaithe mheasúnacht HBV Roche Cobas TaqMan) i gcomparáid le 60% (31/52) othar ar cuireadh cóireáil orthu le emtricitabine móide tenofovir disoproxil (p = 0.504). Is deacair comparáidí idir grúpaí cóireála i ndiaidh seachtaine 24 a léirmhíniú ós rud é go raibh an rogha ag imscrúdaitheoirí cóireáil a dhianú chuig emtricitabine lipéad-oscailte móide tenofovir disoproxil. Tá staidéir fhad-téarmacha ar siúl chun tairbhe/riosca bithteiripe le emtricitabine plus tenofovir disoproxil in othair mhona-ionfhabhtaithe HBV a mheas.

Taithí in othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu ag 48 seachtaine (staidéar GS-US-174-0108)

Is éard atá i Staidéar GS-US-174-0108 ná staidéar randamach, dall-dúbailte, rialaithe gníomhach a dhéanann meastóireacht ar shábháilteacht agus ar éifeachtúlacht tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabine móide tenofovir disoproxil (n = 45), agus entecavir (n = 22), in othair a bhfuil galar ae díchúitithe acu. Sa ghéag cóireála tenofovir disoproxil, bhí meánscore CPT de 7.2 ag othair, meánscore HBV DNA de 5.8 log₁₀cóip/ml agus meánscore ALT de 61 U/l ag an mbunlíne. Bhí ar a laghad 6 mhí de thaithí lamivúdine roimhe seo ag daichead-dó faoin gcéad (19/45) d'othair, bhí taithí adefovir dipivudine roimhe seo ag 20% (9/45) d'othair agus bhí lamivudine agus/nó adefovir ag 9 as 45 othar (20%) sócháin friotaíochta dipivoxil ag bunlíne. Cuireadh deireadh leis na críochphointí sábháilteachta comh-bhunaidh mar gheall ar theagmhas díobhálach agus deimhníodh méadú ar séiream creatinine ≥ 0.5 mg/dl nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg/dl.

In othair le scóir CPT ≤ 9 , bhain 74% (29/39) de tenofovir disoproxil, agus 94% (33/35) de ghrúpaí cóireála emtricitabine móide tenofovir disoproxil amach HBV DNA < 400 cóip/ml tar éis 48 seachtaine de chóireáil.

Ar an iomlán, tá na sonraí a fhaightear ón staidéar seo ró-theoranta chun aon chonclúidí cinntitheacha a bhaint amach maidir le comparáid a dhéanamh idir emtricitabine plus tenofovir disoproxil versus tenofovir disoproxil, (féach Tábla 7 thíos).

Tábla 7: Paraiméadair sábháilteachta agus éifeachtúlachta in othair dhíchúitithe ag seachtain 48

Paraiméadar	Staidéar 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg nó 1 mg) n = 22
Teip infhulaingteachta (scor buan den druga staidéir mar gheall ar AE a tháinig chun cinn le cóireáil) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Méadú deimhnithe ar creatínín séiream ≥ 0.5 mg/dl ón mbunlíne nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 cóipeanna/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Gnáth ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 laghdú pointe ar CPT ón mbunlíne n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Athrú meánach ón mbunlíne sa scór CPT	-0.8.	-0.9.	-1.3.
Athrú meánach ón mbunlíne sa scór MELD	-1.8.	-2.3.	-2.6.

^a p-luach ag déanamh comparáide idir na lámha comhcheangailte-tenofovir ina bhfuil an lámh *in aghaidh* an ghéag entecavir = 0.622,

^b p-luach ag déanamh comparáide idir na lámha comhcheangailte-tenofovir ina bhfuil an lámh *in aghaidh* an ghéag entecavir = 1.000.

Taithí níos faide ná 48 seachtaine i staidéar GS-US-174-0108

Ag baint úsáide as anailís neamhchríochnaitheach/lasc = teip, bhain 50% (21/42) de na hábhair a fuair tenofovir disoproxil, 76% (28/37) de na hábhair a fhaigheann emtricitabine móide tenofovir disoproxil agus 52% (11/21) de na hábhair a fuair entecavir HBV DNA < 400 cóip/ml ag seachtain 168.

Taithí in othair a bhfuil HBV lamivudine-frithsheasmhach orthu ag 240 seachtaine (staidéar GS-US-174-0121)

Rinneadh éifeachtúlacht agus sábháilteacht 245 mg tenofovir disoproxil a mheas i staidéar randamach, dall-dúbailte (GS-US-174-0121) in othair HBeAg dearfach agus HBeAg diúltach (n = 280) a bhfuil galar ae cúitithe orthu, víremia (HBV DNA $\geq 1,000$ IU/ml), agus fianaise ghéinitópach ar fhriotaíocht lamivúdine (rtM204I/V +/- rtL180M). Ní raibh sócháin friotaíochta bainteach le adefovir ag bunlíne ach ag cúigear. Rinneadh céad daichead a haon agus 139 ábhar aosach a randamach chuig lámh cóireála tenofovir disoproxil agus emtricitabine móide tenofovir disoproxil, faoi seach. Bhí déimeagrafaic bhunlíne comhchosúil idir an dá ghéag cóireála: Ag an mbunlíne, bhí 52.5% de na hábhair HBeAg diúltach, bhí 47.5% HBeAg dearfach, b'ionann meánleibhéal HBV DNA agus 6.5 log₁₀ cóipeanna/ml, agus ba é an meánleibhéal ALT ná 79 U/l, faoi seach.

Tar éis 240 seachtaine de chóireáil, bhí HBV DNA < 400 cóip/ml ag 117 de 141 ábhar (83%) a rinne randamach go tenofovir disoproxil, agus bhí normalú ALT ag 51 ábhar as 79 (65%). Tar éis 240 seachtaine de chóireáil le emtricitabine móide tenofovir disoproxil, bhí HBV DNA < 400 cóip/ml ag 115 ábhar as 139 (83%), agus bhí normalú ALT ag 59 ábhar as 83 (71%). I measc na n-ábhar HBeAg dearfach a randamacháidh go tenofovir disoproxil, bhí caillteanas HBeAg i 16 de 65 ábhar (25%), agus bhain 8 de 65 ábhar (12%) sero-chomhshó frith-HBe le seachtain 240. Sna hábhair HBeAg dearfach a randamacháidh go emtricitabine móide tenofovir disoproxil, bhain 13 ábhar as 68 (19%) caillteanas HBeAg, agus bhain 7 ábhar as 68 ábhar (10%) sero-chomhshó frith-HBe le seachtain 240. Bhain dhá ábhar randamach go tenofovir disoproxil caillteanas HBsAg faoi Sheachtain 240, ach níor bhain siad séirea-thiontú go frith-HBanna. Bhain cúig ábhar randamach chuig emtricitabine móide tenofovir disoproxil caillteanas HBsAg, agus d'fhulaing 2 de na 5 ábhar seo séirea-thiontú go frith-HBanna.

Friotaíocht chliniciúil

Rinne ceithre chéad fiche sé othar HBeAg diúltach (GS-US-174-0102, n = 250) agus HBeAg dearfach (GS-US-174-0103, n = 176) randamach ar dtús chuig cóireáil dall-dúbailte tenofovir déphroxil agus ansin aistrigh siad go dtí lipéad-oscailte rinneadh measúnú ar chóireáil tenofovir disoproxil le haghaidh athruithe géinitíopacha i bpolaiméaráis HBV ón mbunlíne. Measúnuithe géinitíopacha a rinneadh ar gach othar le HBV DNA > 400 cóipeanna/ml ag seachtain 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) agus 384 (n = 2) de tenofovir monateiripe disoproxil léirigh nach bhfuil aon sócháin a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil forbartha.

Rinne dhá chéad agus cúig othar déag HBeAg diúltach (GS-US-174-0102, n = 125) agus HBeAg dearfach (GS-US-174-0103, n=90) othair randamach ar dtús chuig cóireáil déipivoxil adefovir dall-dúbailte agus ansin d'athraigh siad go dtí lipéad-oscailte rinneadh cóireáil tenofovir disoproxil le haghaidh athruithe géinitíopacha i HBV polaiméaráis ón mbunlíne. Rinneadh meastóireachtaí géinitíopacha ar gach othar a bhfuil HBV DNA > 400 cóipeanna/ml orthu ag seachtain 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) agus 384 (n = 2) de tenofovir monateiripe disoproxil léirigh nach bhfuil aon sócháin a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil forbartha.

I staidéar GS-US-174-0108, fuair 45 othar (lena n-áirítear 9 othar le sócháin friotaíochta lamivudine agus/nó adefovir dipivoxil ag bunlíne) tenofovir disoproxil ar feadh suas le 168 seachtaine. Bhí sonraí géinitíopacha ó bhunlíne péireáilte agus ar aonróa cóireála HBV ar fáil do 6/8 othar le HBV DNA > 400 cóip/ml ag seachtain 48. Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo. Rinneadh anailís ghéinitíopach ar 5 ábhar sa tseachtain postála láimhe tenofovir disoproxil 48. Níor aimsíodh aon ionadaí aimínaigéad a bhaineann le friotaíocht tenofovir disoproxil in aon ábhar.

I staidéar GS-US-174-0121, fuair 141 othar a raibh ionadaí friotaíochta lamivudine acu ag an mbunlíne tenofovir disoproxil ar feadh suas le 240 seachtaine. Le chéile, bhí 4 othar a raibh taithí acu ar eipeasóid viremic (HBV DNA > 400 cóip/ml) ag an bpointe ama deiridh ar tenofovir disoproxil. Ina measc, bhí sonraí seichimh ó bhunlíne péireáilte agus ar aonráidí cóireála HBV ar fáil do 2 as 4 othar. Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo.

I staidéar péidiatraiceach (GS-US-174-0115), fuair 52 othar (lena n-áirítear 6 othar le sócháin friotaíochta lamivudine ag an mbunlíne) tenofovir disoproxil dalláilte ar feadh suas le 72 seachtaine agus ansin d'aistrigh 51/52 othar go tenofovir disoproxil lipéad oscailte (grúpa tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Rinneadh meastóireachtaí géinitíopacha ar gach othar laistigh den ghrúpa seo le HBV DNA > 400 cóipeanna/ml ag seachtain 48 (n = 6), seachtain 72 (n = 5), seachtain 96 (n = 4), seachtain 144 (n = 2), agus seachtain 192 (n = 3). Fuair caoga-ceathair othar (lena n-áirítear 2 othar le sócháin friotaíochta lamivudine ag an mbunlíne) cóireáil phlaiceábó dalláilte ar feadh 72 seachtaine, agus lean 52/54 othar le tenofovir disoproxil (grúpa disoproxil PLB-tenofovir). Rinneadh meastóireachtaí géinitíopacha ar gach othar laistigh den ghrúpa seo le HBV DNA

> 400 cóip/ml ag seachtain 96 (n = 17), seachtain 144 (n = 7), agus seachtain 192 (n = 8). Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo.

I staidéar péidiatraiceach (GS-US-174-0144), bhí sonraí géinitíopacha ó bhunlíne péireáilte agus ar aonráidí cóireála HBV ó othair a fuair tenofovir disoproxil dall ar fáil do 9 n-othar as 10 sa tseachtain 48 a raibh plasma HBV DNA acu > 400 cóipeanna/ mL. Sonraí géineitíopacha ó bhunlíne péireáilte agus ar chóireáil Aonraítear HBV ó othair a d'aistrigh go tenofovir disoproxil lipéad oscailte ó tenofovir disoproxil dalláilte (grúpa TDF-TDF) nó ó phlaiceábó (grúpa PLB-TDF) tar éis 48 seachtaine de chóireáil dalláilte ar a laghad a bheith ar fáil le haghaidh 12 as 16 othar ag an tseachtain 96, 4 as 6 othar sa tseachtain 144 agus 4 othar as 4 sa tseachtain 192 a raibh plasma HBV DNA acu > 400 cóip/ml. Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo faoi sheachtainí 48, 96, 144 nó 192.

Daonra péidiatrach

VEID-1: I staidéar GS-US-104-0321, cuireadh cóireáil ar 87 VEID-1 othar a raibh taithí acu ar-chóireáil 12 go < 18 bliain d'aois le tenofovir disoproxil (n = 45) nó phlaiceábó (n = 42) i gcomhar le córas cúlra optamaithe (OBR) ar feadh 48 seachtaine. Mar gheall ar theorainneacha an staidéir, níor léiríodh tairbhe tenofovir disoproxil thar phlaiceábó bunaithe ar leibhéal plasma VEID-1 RNA ag seachtain 24. Mar sin féin, táthar ag súil le sochar don daonra ógánach bunaithe ar eachtarshuíomh sonraí aosach agus sonraí cógaschinéiteacha comparáideacha (féach cuid 5.2).

In othair a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil nó phlaiceábó, ba é -1.004 agus -0.809 an meánscore don dromlach lumbach BMD Z-, agus ba é an meánscore BMD -corp – -0.866 agus -0.584, faoi seach, ag an mbunlíne. Ba iad na meánathruithe ag seachtain 48 (deireadh na céime dall-dúbailte) ná -0.215 agus -0.165 i score BMD Z an dromlach lumbach, agus -0.254 agus -0.179 i score iomlán coirp BMD Z-do na grúpaí tenofovir disoproxil agus phlaiceábó, faoi seach. Bhí an meánráta gnóthachain BMD níos lú sa ghrúpa tenofovir disoproxil i gcomparáid leis an ngrúpa phlaiceábó. Ag seachtain 48, bhí caillteanas suntasach BMD spine lumbar ag seisear ógánach sa ghrúpa tenofovir disoproxil agus ógánach amháin sa ghrúpa phlaiceábó (arna shainmhíniú mar chaillteanas > 4%). I measc 28 othar a fuair 96 seachtaine de chóireáil le tenofovir disoproxil, tháinig laghdú ar scóir BMD Z--0.341 don dromlach lumbach agus -0.458 don chorp iomlán.

I staidéar GS-US-104-0352, rinneadh randamacht ar 97 othar a raibh taithí acu ar chóireáil 2 go < 12 bliana d'aois le cosc cobhsaí, víreolaíoch ar réimeanna ina bhfuil stavudine nó zidovudine chun an réimeas tenofovir disoproxil (n = 48) a chur in ionad stavudine nó zidovudine nó leanúint ar aghaidh (n = 49) ar feadh 48 seachtaine. Ag seachtain 48, bhí tiúchan VEID-1 RNA < 400 cóip/ml ag 83% d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 92% d'othair sa ghrúpa cóireála stavudine nó zidovudine. Bhí tionchar go príomha ar an difríocht i líon na n-othar a choinnigh < 400 cóip/ml ag seachtain 48 ag an líon níos airde scortha sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil. Nuair a fágadh sonraí a bhí in easnamh as an áireamh, bhí tiúchan VEID-1 RNA < 400 cóip/ml ag 91% d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 94% d'othair sa ghrúpa cóireála stavudine nó zidovudine < 400 cóip/ml sa tseachtain 48.

Tuairiscíodh laghduithe ar BMD in othair phéidiatraiceacha. In othair a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil, nó stavudine nó zidovudine, ba é an meánscore BMD Z- an dromlach lumbach ná -1.034 agus -0.498, agus ba é an meánscore BMD Z-corp – -0.471 agus -0.386, faoi seach, ag an mbunlíne. Ba iad na meánathruithe ag seachtain 48 (deireadh na céime randamaithe) ná 0.032 agus 0.087 sa spine lumbar BMD Z-score, agus -0.184 agus -0.027 i gcorp iomlán BMD Z-score do na grúpaí tenofovir disoproxil agus stavudine nó zidovudine, faoi seach. Bhí meánráta gnóthachain chnámh droma lumbar ag seachtaine 48 cosúil leis idir an grúpa cóireála tenofovir disoproxil agus an grúpa cóireála stavudine nó zidovudine. Bhí gnóthachan cnámh comhlacht iomlán níos lú sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil i gcomparáid leis an ngrúpa cóireála stavudine nó zidovudine. Níor bhain caillteanas suntasach (> 4%) BMD spine lumbar le haon ábhar cóireáilte tenofovir disoproxil agus aon ábhar cóireáilte stavudine nó zidovudine le seachtain 48. Tháinig laghdú -0.012 ar scóir BMD Z-don dromlach lumbach agus faoi -0.338 don chorp iomlán sna 64 ábhar ar cuireadh cóireáil orthu le

tenofovir disoproxil ar feadh 96 seachtaine. Níor coigeartaíodh scóir BMD Z-scór i gcomhair airde agus meáchain.

I staidéar GS-US-104-0352, 8 as 89 othar pédiatraiceach (9.0%) faoi lé tenofovir disoproxil druga staidéir scortha de bharr teagmhais dhíobhálacha duánach. Bhí torthaí saotharlainne ag cúig ábhar (5.6%) a bhí comhsheasmhach go clínicíúil le feadánpaite duánach proximal, ar scoir 4 díobh teiripe tenofovir disoproxil (nochtheadh airmheánach tenofovir disoproxil 331 seachtaine).

Heipítíteas B ainsealach: I staidéar GS-US-174-0115, 106 othar HBeAg diúltach agus HBeAg dearfach d'aois 12 go < 18 mbliana le hionfhabhtú ainsealach HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ cóip/ml, séiream ardaithe ALT ($\geq 2 \times$ ULN) nó stair leibhéil ardaithe séiream ALT le 24 mí anuas] déileáladh le tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) nó phlaiceábó (n = 54) ar feadh 72 seachtaine. Caithfidh go raibh na hábhair naíve i leith tenofovir disoproxil, ach d'fhéadfadh réimis bunaithe ar interferon a bheith faighte acu (> 6 mhí roimh an scagadh) nó aon disoproxil neamh-tenofovir eile ina raibh teiripe núicléasídí/núicléítíde frith-HBV ó bhéal (> 16 seachtaine roimh an scagadh). Ag seachtain 72, bhí HBV DNA < 400 cóipeanna/ml ag 88% (46/52) d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 0% (0/54) d'othair sa ghrúpa phlaiceábó. Bhí ALT normalaithe ag seachtó ceathair faoin gcéad (26/35) d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil ag seachtain 72 i gcomparáid le 31% (13/42) sa ghrúpa phlaiceábó. Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil inchomparáide in othair núicléisíd/núicléítíd-saonta (n = 20) agus le taithí núicléisíd/núicléítíd (n = 32), lena n-áirítear othair atá frithsheasmhach in aghaidh lamivudine (n = 6). Bhain nócha a cúig faoin gcéad de na hothair núicléisíd/núicléítíd-saonta, 84% de na hothair a raibhtaithí núicléisíd/núicléítíd, agus 83% d'othair atá frithsheasmhach in aghaidh lamivudine amach HBV DNA < 400 cóipeanna/ml sa tseachtain 72. Bhí taithí lamivudine roimhe seo ag 31 de na 32 othar le taithí núicléisíd/núicléítíd. Ag seachtain 72, bhí 96% (27/28) d'othair imdhíon-ghníomhacha (HBV DNA $\geq 10^5$ cóip/ml, séiream ALT > 1.5 x ULN) sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 0% (0/32) d'othair sa bhí cóipeanna HBV DNA < 400 /ml ag an ngrúpa phlaiceábó. Bhí gnáth-ALT ag seachtó cúig faoin gcéad (21/28) de na hothair imdhíonachta-ghníomhacha sa ghrúpa tenofovir disoproxil ag seachtaine 72 i gcomparáid le 34% (11/32) sa ghrúpa phlaiceábó.

Tar éis 72 seachtaine de chóireáil randamach dalláilte, d'fhéadfadh gach duine is ábhar do chóireáil tenofovir disoproxil lipéad oscailte suas go seachtain 192. Tar éis seachtaine 72, coinníodh faoi chois víreolaíoch dóibh siúd a fhaigheann tenofovir disoproxil dé-dall agus tenofovir disoproxil lipéad oscailte ina dhiaidh sin (grúpa tenofovir disoproxil disoproxil-tenofovir): 86.5% (45/52) de na daoine is ábhar sa ghrúpa tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil HBV DNA < 400 cóip/ml ag seachtain 192. I measc na n-ábhar a fuair phlaiceábó le linn na tréimhse dall dúbailte, d'ardaigh céatadán na n-ábhar le HBV DNA < 400 cóip/mL go mór tar éis dóibh tosú ar chóireáil le lipéad oscailte tenofovir disoproxil (grúpa PLB-disoproxil tenofovir): 74.1% (40/ 54) d'ábhair sa ghrúpa PLB-tenofovir disoproxil a raibh HBV DNA < 400 cóip/ml acu sa tseachtain 192. Bhí comhréir na n-ábhar le normalú ALT ag seachtain 192 sa ghrúpa tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil 75.8% (25/33) i measc iad siúd a bhí HBeAg dearfach ag bunlíne agus 100.0% (2 ábhar as 2) ina measc siúd a bhí HBeAg diúltach ag an mbunlíne. D'fhulaing céatadán chomhchosúla na n-ábhar sna grúpaí disoproxil-tenofovir disoproxil-tenofovir agus PLB-tenofovir disoproxil (37.5% agus 41.7%, faoi seach) séiream-thiontú go frith-HBe i rith na seachtaine 192.

Tá achoimre i dTábla 8 ar shonraí Dlúis Mhianraí Chnámh (BMD) ó Staidéar GS-US-174-0115:

Tábla 8: Meastóireacht ar Dhlúis Mhianraí Cnámh ag an mBunlíne, Seachtain 72 agus 192

	Bunlíne		Seachtain 72		Seachtain 192	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Meán Z-scór ^a BMD an dromlach lumbach (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)

	Bunlíne		Seachtain 72		Seachtain 192	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Meánathrú an dromlach lumbach ó scór bunlíne Z-scór ^a BMD	NA	NA	-0.06. (0.320)	0.10. (0.378)	0.02. (0.548)	-0.10. (0.543)
Meán coirp iomlán Z-scór ^a BMD	-0.19. (1.110)	-0.23 (0.859)	-0.36. (1.077)	-0.12 (0.916)	-0.38 (0.934)	-0.42. (0.942)
Meánathrú an coirp iomlán ó scór bunlíne Z-scór ^a BMD	NA	NA	-0.16 (0.355)	0.09. (0.349)	-0.16. (0.521)	-0.19. (0.504)
BMD dromlach lumbach le laghdú 6% ar a laghad ^b	NA	NA	1.9% (1 suibiacht)	0%	3.8% (2 suibiacht)	3.7% (2 suibiacht)
BMD coirp iomlán le laghdú 6% ar a laghad ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1.9% (1 suibiacht)
Méan BMD an dromlach lumbach le méadú %	NA	NA	5.14%	8.08%	10.05%	11.21%
Méan BMD coirp iomlán le méadú %	NA	NA	3.07%	5.39%	6.09%	7.22%

NA = Ní bhaineann le hábhar

^a BMD Z-scóir nach bhfuil coigeartaithe le haghaidh airde agus meáchain

^b críochphointe sábháilteachta príomhúil i rith na seachtaine 72

I staidéar GS-US-174-0144, rinneadh cóireáil ar 89 othar HBeAg-diúltacha agus -dearfach idir 2 go < 12 bliana d'aois le heipitíteas B ainsealach le tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg suas go dtí dáileog uasta 245 mg (n = 60) nó phlaiceábó (n = 29) uair amháin sa lá ar feadh 48 seachtain. Caithfidh na hábhair a bheith naíve i tenofovir disoproxil, le HBV DNA > 10⁵ cóip/mL (~ 4.2 log₁₀ IU/mL) agus ALT > 1.5 × uasteorainn na gnáth (ULN) ag an scagadh Ag Seachtain 48, bhí HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/mL) ag 77% (46 de 60) d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 7% (2 as 29) d'othair sa ghrúpa phlaiceábó. Bhí normalú ALT ag seasca sé faoin gcéad (38 as 58) d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil ag seachtain 48 i gcomparáid le 15% (4 as 27) sa ghrúpa phlaiceábó. Bhain fiche cúig faoin gcéad (14 as 56) d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil agus 24% (7 de 29) d'othair sa ghrúpa phlaiceábó séirea-thiontú HBeAg amach ag Seachtain 48.

Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil inchomparáide in ábhair cóireála-naíve agus a raibh taithí acu ar chóireáil le 76% (38/50) de chóireáil-naíve agus 80% (8/10) de na hábhair a raibh taithí acu ar chóireáil ag baint amach HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/ml) ag Seachtain 48.

Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil cosúil freisin in ábhair a bhí HBeAg-diúltach i gcomparáid leo siúd a bhí HBeAg-dearfach ag an mbunlíne le 77% (43/56) HBeAg-dearfach agus 75.0% (3/4) HBeAg-diúltach ábhair a bhaint amach HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/mL) ag Seachtain 48. Bhí dáileadh na géinitíopaí HBV ag an mbunlíne comhchosúil idir na grúpaí TDF agus Placebo. Géinitíopaí C (43.8%) nó D (41.6%) a bhí i bhformhór na n-ábhar le minicíocht níos ísle agus comhchosúil de ghéinitíopaí A agus B (6.7% an ceann). Ní raibh ach ábhar amháin randamach chuig an ngrúpa TDF ná géinitíopa E ag bunlíne. Go ginearálta, bhí freagraí cóireála ar tenofovir disoproxil cosúil le géinitíopaí A, B, C agus E [75-100% de na hábhair a baineadh amach HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/mL) ag Seachtain 48] le ráta freagartha níos ísle i ábhair a bhfuil ionfhabhtú géinitíopa D orthu (55%).

Tar éis 48 seachtaine ar a laghad de chóireáil randamach dallta, d'fhéadfadh gach duine is ábhar do chóireáil tenofovir disoproxil lipéad oscailte suas go seachtain 192. Tar éis seachtaine 48, coinníodh faoi chois víreolaíoch dóibh siúd a fhaigheann tenofovir disoproxil dé-dall agus tenofovir disoproxil lipéad oscailte (grúpa TDF-TDF): bhí HBV DNA < 400 ag 83.3% (50/60) de na hábhair sa ghrúpa

TDF-TDF cóipeanna/mL (69 IU/mL) ag seachtain 192. I measc na n-ábhar a fuair phlaiceábó le linn na tréimhse dall dúbailte, d'ardaigh céatadán na n-ábhar le HBV DNA < 400 cóip/mL go mór tar éis cóireáil a fháil le lipéad oscailte TDF (grúpa PLB-TDF): 62.1% (18/29) de bhí HBV DNA < 400 cóip/mL ag na hábhair sa ghrúpa PLB-TDF ag seachtain 192. Ba é 79.3% agus 59.3%, faoi seach, (bunaithe ar chritéir lárnacha saotharlainne) comhréir na n-ábhar a raibh normalú ALT orthu ag seachtain 192 sna grúpaí TDF-TDF agus PLB-TDF. Bhí taithí ag céatadán chosúla na n-ábhar sna grúpaí TDF-TDF agus PLB-TDF (33.9% agus 34.5%, faoi seach) ar sheir-chomhshó HBeAg i rith na seachtaine 192. Ní raibh taithí ag aon ábhar i gceachtar den dá ghrúpa cóireála ar sheirthiontú HBsAg i rith na seachtaine 192. Coinníodh rátaí freagartha cóireála ar tenofovir disoproxil ag seachtaine 192 do gach géinitíopa A, B agus C (80-100%) sa ghrúpa TDF-TDF. Ag seachtain 192 tá ráta freagartha níos ísle fós le sonrú in ábhair a bhfuil ionfhabhtú géinitíopa D orthu (77%) ach le feabhas i gcomparáid le torthaí 48 seachtaine (55%).

Tá achoimre i dTábla 9 ar shonraí Dhlúis Mhianraí Chnámh (BMD) ó Staidéar GS-US-174-0144:

Tábla 9: Meastóireacht ar Dhlúis Mhianraí Cnámh ag Bunlíne, Seachtain 48 agus Seachtain 192

	Bunlíne		Seachtain 48		Seachtain 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Méan Z-scór BMD an dromlach lumbach	-0.08. (1.044)	-0.31. (1.200)	-0.09. (1.056)	-0.16. (1.213)	-0.20. (1.032)	-0.38. (1.344)
Athrú an dromlach lumbach (SD) ón Z-scór BMD bunlíne	NA	NA	-0.03. (0.464)	0.23. (0.409)	-0.15. (0.661)	0.21. (0.812)
Méan Z-scór BMD an coirp iomlán	-0.46. (1.113)	-0.34. (1.468)	-0.57. (0.978)	-0.05. (1.360)	-0.56. (1.082)	-0.31. (1.418)
Athrú an coirp iomlán (SD) ón Z-scór BMD bunlíne	NA	NA	-0.18. (0.514)	0.26. (0.516)	-0.18. (1.020)	0.38. (0.934)
Teagmhas carnach ≥ 4% laghdú ón mbunlíne i BMD ^a an dromlach lumbach	NA	NA	18.3%	6.9%	18.3%	6.9%
Teagmhas carnach ≥ 4% laghdú ón mbunlíne i BMD ^a an coirp iomlán	NA	NA	6.7%	0%	6.7%	0%
Méan BMD an dromlach lumbach le méadú %	NA	NA	3.9%	7.6%	19.2%	26.1%
Méan BMD coirp iomlán le méadú %	NA	NA	4.6%	8.7%	23.7%	27.7%

NA = Ní bhaineann le hábhar
a Ní raibh laghduithe ≥ 4% BMD ag aon ábhar breise tar éis seachtaine 48

Tá an oibleagáid curtha siar ag an nGníomhaireacht Leigheasra Eorpach chun torthaí staidéar le Viread a chur isteach i bhfothacar amháin nó níos mó den daonra péidiatraiceach i VEID agus i heipitíteas B ainsealach (féach cuid 4.2 le haghaidh faisnéise ar úsáid phéidiatraiceach).

5.2 Airíonna cógaschinéiteacha

Is táirge eistir intuaslagtha in uisce é tenofovir disoproxil a thiontaítear go tapa in vivo go tenofovir agus formaildeád.

Déantar tenofovir a thiontú go hioncheallach go tenofovir monafosfáit agus chuig an gcomhpháirt gníomhach, tenofovir défosfáit.

Ionsú

Tar éis tenofovir disoproxil a thabhairt ó bhéal d'othair atá ionfhabhtaithe le VEID, déantar tenofovir disoproxil a ionsú go tapa agus a thiontú go tenofovir. Mar thoradh ar dáileoga iolracha de tenofovir disoproxil a riaradh le béile d'othair a raibh ionfhabhtú VEID orthu bhí meánluachanna (%CV) tenofovir C_{uas} , AUC, agus C_{ios} de 326 (36.6%) ng/ml, 3,324 (41.2%) ng·h/ml agus 64.4 (39.4%) ng/ml, faoi seach. Breathnaítear uastiúchan tenofovir i séiream laistigh d'uair an chloig tar éis an dáileog a dhéanamh sa stát troscadh agus laistigh de dhá uair an chloig nuair a thógtar iad le bia. Bhí bith-infhaighteacht béil tenofovir ó tenofovir disoproxil in othair troscadh thart ar 25%. Chuir riarachán tenofovir disoproxil le béile ard-saill leis an mbith-infhaighteacht ó bhéal, le méadú thart ar 40% ar tenofovir AUC agus C_{uas} thart ar 14%. Tar éis an chéad dáileog de tenofovir disoproxil in othair chothaithe, bhí an C_{uas} airmheánach i séiream sa raon ó 213 go 375 ng/ml. Mar sin féin, ní raibh tionchar suntasach ag riarachán tenofovir disoproxil le béile éadrom ar chógaschinéitic tenofovir.

Dáileachán

Tar éis riarachán infhéitheach, measadh go raibh méid seasta dáileadh tenofovir thart ar 800 ml/kg. Tar éis tenofovir disoproxil a riaradh ó bhéal, déantar tenofovir a dháileadh ar an chuid is mó de na fíocháin leis na tiúchain is airde a tharlaíonn sna duáin, san ae agus san ábhar intestinal (staidéir réamhchliniciúla). Bhí an ceangal próitéine *in vitro* de tenofovir le próitéin plasma nó séiream níos lú ná 0.7 agus 7.2%, faoi seach, thar raon tiúchana tenofovir 0.01 go 25 µg/ml.

Bithchlaochlú

Chinn staidéir *in vitro* nach foshraitheanna do na heinsímí CYP450 iad tenofovir disoproxil ná tenofovir. Ina theannta sin, ag tiúchan i bhfad níos airde (thart ar 300-huaire) ná iad siúd a breathnaíodh *in vivo*, níor chuir tenofovir bac ar mheitibileacht *in vitro* drugaí arna idirghabháil ag aon cheann de na mór-isfhoirmeacha CYP450 daonna a bhfuil baint acu le bith-athrú ar dhruaí (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, nó CYP1A1/2). Ní raibh aon éifeacht ag tenofovir disoproxil ag tiúchan de 100 µmol/l ar aon cheann de na isoforms CYP450, ach amháin CYP1A1/2, áit ar breathnaíodh laghdú beag (6%) ach suntasach go staitistiúil i meitibileacht foshraith CYP1A1/2. Bunaithe ar na sonraí seo, ní dócha go dtarlódh idirghníomhaíochtaí suntasacha clínicíúla a bhaineann le tenofovir disoproxil agus táirgí míochaine arna meitibiliú ag CYP450.

Díbirt

Déantar Tenofovir a eisfhearadh go príomha ag an duán trí scagachán agus trí chóras gníomhach iompair feadánacha agus eisfhearadh thart ar 70-80% den dáileog gan athrú i bhfual tar éis riarachán infhéitheach. Meastar gur thart ar 230 ml/h/kg an imréiteach iomlán (thart ar 300 ml/nóim). Meastar go bhfuil imréiteach duánach thart ar 160 ml/h/kg (thart ar 210 ml/nóim), atá os cionn an ráta scagacháin glomarúlach. Léiríonn sé seo go bhfuil an tál feadánacha gníomhach mar chuid thábhachtach de dhíchur tenofovir. Tar éis riarachán béil is é leathré teirminéil tenofovir ná 12 go 18 uair an chloig.

Tá sé bunaithe ag staidéir an conair maidir le secretion feadánach gníomhach tenofovir le bheith sní isteach isteach sa chill tubule cóngarach ag iompróirí anian daonna orgánach (hoAT) 1 agus 3 agus eisilteach isteach sa fual ag an próitéin ildruaí frithseasamhach 4 (MRP 4).

Líneacht/neamhlíneacht

Bhí cógas-chinéitici tenofovir neamhspleách ar dháileog tenofovir disoproxil thar an raon dáileoige 75 go 600 mg agus ní raibh tionchar ag dáileogacht arís agus arís eile ar aon leibhéal dáileoige orthu.

Aois

Ní dhearnadh staidéir chógaschinéiteach ar dhaoine scothaosta (os cionn 65 bliain d'aois).

Inscne

Ní léiríonn sonraí teoranta ar chógaschinéitic tenofovir i measc na mban aon éifeacht mhór inscne.

Eitneachas

Ní dhearnadh staidéar sonrach ar chógaschinéitic i ngrúpaí eitneacha éagsúla.

Daonra péidiatrach

VEID-1: Rinneadh measúnú ar chógaschinéitic stát-seasta de tenofovir in othair ógánaigh ionfhabhtaithe 8 VEID-1 (idir 12 go < 18 bliain) le meáchan coirp ≥ 35 kg. Is iad meán ($\pm$ SD) C_{uas} agus AUC_{tau} ná 0.38 ± 0.13 $\mu\text{g/ml}$ agus 3.39 ± 1.22 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, faoi seach. Bhí an nochtadh tenofovir a baineadh amach in othair ógánach a fuair dáileoga laethúla béil de tenofovir disoproxil 245 mg cosúil leis an nochtadh a baineadh amach i ndaoine fásta a fuair dáileoga-laethúla de tenofovir disoproxil 245 mg.

Heipitéas ainsealach B: Bhí nochtadh tenofovir ar staid-sheasta seasta in othair ógánaigh ionfhabhtaithe HBV (12 go < 18 bliain d'aois) a fuair dáileog laethúil béil de tenofovir disoproxil 245 mg cosúil leis na risíochtaí a baineadh amach i ndaoine fásta a fuair dáileoga-laethúla de tenofovir disoproxil 245 mg.

Bhí nochtadh tenofovir in othair phéidiatraiceacha ionfhabhtaithe HBV idir 2 agus < 12 bhliain d'aois a fuair dáileog laethúil béil de tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg de mheáchan coirp (tábléad nó gráinníní) suas go huas-dáileog 245 mg cosúil leis na risíochtaí a baineadh amach i VEID- 1 othar péidiatraiceach ionfhabhtaithe 2 go < 12 bhliain d'aois a fhaigheann dáileog uair amháin sa lá de tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg suas go dtí uas-dáileog tenofovir disoproxil 245 mg.

Ní dhearnadh staidéir chógaschinéiteacha le tábléad tenofovir disoproxil 245 mg i leanaí faoi bhun 12 bliana nó le lagú duánach.

Lagú duánach

Socraíodh paraiméadair chógaschinéiteach tenofovir tar éis dáileog amháin de tenofovir disoproxil 245 mg go 40 othair aosaigh ionfhabhtaithe neamh-VEID, neamh-HBV a bhfuil céimeanna éagsúla lagú duánach acu arna sainiú de réir imréiteach creatinine bunlíne (CrCl) (gnáthfheidhm duánach nuair a bhíonn CrCl á riaradh > 80 ml/nóim; éadrom le CrCl = 50-79 ml/nóim; measartha le CrCl = 30-49 ml/nóim agus dian le CrCl = 10-29 ml/nóim). I gcomparáid le hothair a bhfuil gnáthfheidhm duánach acu, mhéadaigh meánnochtadh tenofovir (% CV) ó 2,185 (12%) ng·h/ml in ábhair le CrCl > 80 ml/nóim go 3,064 (30%) ng·h/ml faoi seach, 6,009 (42%) ng·h/ml agus 15,985 (45%) ng·h/ml in othair a bhfuil lagú duánach éadrom, measartha agus trom orthu. Táthar ag súil go mbeidh buaic-tiúchan plasma níos airde agus leibhéil C_{ios} níos ísle in othair le lagú duánach i gcomparáid le hothair a bhfuil gnáthfheidhm duánach acu mar thoradh ar mholtaí dáileoga in othair le lagú duánach, le heatramh dosála méadaithe. Ní fios na himpleachtaí cliniciúla a bhaineann leis seo.

In othair a bhfuil galar duánach ag an gcéim deiridh (ESRD) (CrCl < 10 ml/nóim) óna dteastaíonn haema-scagdhealú, mhéadaigh tiúchan tenofovir scagdhealaithe go suntasach thar 48 uair an chloig agus baineadh amach meán C_{uas} de 1,032 ng/ml agus meán AUC_{0-48h} de 42,857 ng·h/ml.

Moltar an t-eatramh dosála le haghaidh tenofovir disoproxil 245 mg a mhodhnú in othair aosacha a bhfuil imréiteach creatinine < 50 ml/nóim acu nó in othair a bhfuil ESRD acu cheana féin agus a dteastaíonn scagdhealú uathu (féach cuid 4.2).

Ní dhearnadh staidéar ar chógaschinéitic tenofovir in othair neamh-haemoda-scagdhealaithe a bhfuil imréiteach creatinine < 10 ml/nóim acu agus in othair a bhfuil ESRD á mbainistiú ag peritoneal nó cineálacha eile scagdhealaithe.

Níl staidéar déanta ar chógaschinéitic tenofovir in othair phéidiatraiceacha le lagú duánach. Níl aon sonraí ar fáil chun moltaí dáileoige a dhéanamh (féach cuid 4.2 agus 4.4).

Lagú hepatic

Tugadh dáileog amháin 245 mg de tenofovir disoproxil d'othair aosaigh neamh-VEID, neamh-HBV le leibhéil éagsúla lagaithe hepatic arna sainiú de réir aicmiú Child-Pugh-Turcotte (CPT). Níor athraíodh cógas-chinéitic Tenofovir go mór in ábhair le lagú hepatic, rud a thugann le tuiscint nach bhfuil gá le

haon choigeartú dáileog sna hábhair seo. Ba iad na meánluachanna (% CV) tenofovir C_{uas} agus $AUC_{0-\infty}$ ná 223 (34.8%) ng/ml agus 2,050 (50.8%) ng·h/ml, faoi seach, i ngnáthábhair i gcomparáid le 289 (46.0%) ng/ml agus 2,310 (43.5%) ng·h/ml in ábhair le lagú heptach measartha, agus 305 (24.8%) ng/ml agus 2,740 (44.0%) ng·h/ml in ábhair le lagú heptach trom.

Cógaschinéitic ioncheallach

I gcealla mona-núicléacha fola forimeallacha daonna neamh-ionadúla (PBMCan) fuarthas go raibh leathré na défhosfáit tenofovir thart ar 50 uair an chloig, ach fuarthas go raibh leathré na PBMCan spreagtha fiteamagglutinin thart ar 10 uair an chloig.

5.3 Sonraí sábháilteachta réamhchliniciúla

Ní léiríonn staidéir chógaseolaíochta sábháilteachta réamhchliniciúla aon ghuais speisialta do dhaoine. I measc na dtorthaí i staidéir ar thocsaineacht ildháileog i bhfrancaigh, madraí agus mhoncaí ag leibhéil nochta atá níos mó ná nó cothrom le leibhéil nochta cliniciúla agus a d'fhéadfadh a bheith ábhartha d'úsáid chliniciúil tá tocsaineacht duánach agus cnámh agus laghdú ar thiúchan fosfáite séiream. Rinneadh diagnóis ar thocsaineacht chnámh mar osteomalacia (moncaí) agus dlús mianraí cnámh laghdaithe (BMD) (francaigh agus madraí). Tharla an tocsaineacht chnámh i bhfrancaigh agus i madraí fásra óga ag nochthead ≥ 5 -oiread an nochta in othair péidiatraiceacha nó aosacha; tharla tocsaineacht chnámh i mhoncaí ionfhabhtaithe óga ag neamhchosaintí an-ard tar éis dosing subcutaneous (≥ 40 -huair-an nochta in othair). Léirigh torthaí sna staidéir ar francach agus moncaí go raibh laghdú a bhaineann le substaintí ar ionsú intestinal fosfáit agus laghdú tánaisteach féideartha ar BMD.

Léirigh staidéir ghéineatocsaineachta torthaí dearfacha sa mheasúnacht linfóma *in vitro* luiche, torthaí comhchiallacha i gceann de na tréithchineálacha a úsáideadh i dtástáil Ames, agus torthaí laga dearfacha i dtástáil UDS i heipitocítí francach príomhúil. Mar sin féin, bhí sé diúltach i measúnú *in vivo* micreanúicléas smeara luiche.

Níor léirigh staidéir charcanaigineachta béil i bhfrancaigh agus luchtacha ach minicíocht íseal siadaí duodenal ag dáileog an-ard i luchtacha. Ní dócha go mbeidh na tumáil seo ábhartha do dhaoine.

Níor léirigh staidéir atáirgthe i bhfrancaigh agus coiníní aon tionchar ar pharaiméadair cúplála, torthúlachta, toirchis nó féatais. Mar sin féin, laghdaigh tenofovir disoproxil an t-innéacs inmharthanachta agus meáchan na laonna i staidéir ar thocsaineacht peri-iarbheirthe ag dáileoga tocsaineacha máthar.

Measúnú riosca don chomhshaoil (MRC)

Tá an tsustaint ghníomhach tenofovir disoproxil agus a phríomhtháirgí claochlaithe marthanacha sa chomhshaoil.

6. SONRAÍ CÓGASÍOCHTA

6.1 Liosta de na támháin

Croí táibléad

Sóidiam Croscarmellose

Monaihiodráit lachtós

Stéarait maignéisiam (E572)

Ceallalós micreacriostalach (E460)

Stáirse réamh-ghéillínithe

Scannán-braite
Tri-aicéatáit ghliocról (E1518)
Hipromelós (E464)
Loch alúmanaim Carmine Indigo (E132)
Monaihiodráit lachtós
Dé-ocsaíd tíotáiniam (E171)

6.2 Neamh-chomhoiriúnachtaí

Ní bhaineann le hábhar.

6.3 Seilfré

5 bliain.

6.4 Réamhchúraimí stórála ar leith

Ní éilíonn an táirge íocshláinte seo aon choinníollacha stórála speisialta.

6.5 Nádúr agus ábhar an choimeádáin

Buidéal poileitiléin ard-dlúis (HDPE) le dúnadh polapróipiléine leanbh-dhíonach ina bhfuil 30 táibléad scannán-bhrataithe agus trísiccant glóthach shilice.

Tá na méideanna pacáiste seo a leanas ar fáil: cartáin sheachtracha ina bhfuil 1 bhuidéal de 30 táibléad scannán-bhrataithe agus cartáin sheachtracha ina bhfuil 90 (3 buidéal as 30) táibléad scannán-bhrataithe. Ní féidir gach méid paicéid a chur ar an margadh.

6.6 Réamhchúraimí stórála ar leith

Ba chóir aon táirge íocshláinte nó ábhar dramhaíola nár úsáideadh a dhiúscairt de réir na riachtanas áitiúil.

7. SEALBHÓIR AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
Contae Corcaí, T45 DP77
Éire

8. UIMHIR/UIMHREACHA AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

AE/1/01/200/001
AE/1/01/200/002

9. DÁTA AN CHÉAD ÚDARAITHE/ATHNUACHAN AN ÚDARAITHE

Dáta an chéad údaráithe: 5 Feabhra 2002
Dáta an athnuachana is déanaí: 14 Nollaig 2011

10. DÁTA ATHBHREITHNITHE AN TÉACS

Tá faisnéis mhionsonraithe ar fáil ar shuíomh gréasáin na Gníomhaireachta Leigheasra Eorpaí
<http://www.ema.europa.eu>

1. AINM AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE

Viread gráinníní 33 mg/g

2. COMHDHÉANAMH CÁILÍOCHTÚIL AGUS CAINNÍOCHTÚIL

Seachadann gach scúp d'aon ghram amháin de gráinníní ina bhfuil 33 mg de tenofovir disoproxil (mar fúmaráite).

Támhán a bhfuil éifeacht aitheanta aige nó acu

Tá mannitol 622 mg i ngraim amháin de na gráinníní.

Faoi choinne liosta iomlán de na támháin, féach roinn 6.1.

3. FOIRM CHÓGAISÍOCHTA

Gráinníní

Bán, maisc blas, gráinníní brataithe.

4. SONRAÍ CLINICIÚLA

4.1 Tásca teiripeacha

Ionfabhtú HIV-1

Léirítear gráinníní Viread 33 mg/g i gcomhcheangal le táirgí íocshláinte frith-aisvíreasach eile chun cóireáil a dhéanamh ar othair phéidiatraiceacha atá ionfhabhtaithe le VEID -1 a bhfuil frithsheasmhacht in aghaidh NRTI nó tocsaineacht acu a chuireann cosc ar úsáid oibreán céadlíne ó 2 go < 6 bliain d'aois, agus os a chionn. 6 bliana d'aois nach bhfuil foirm soladach dáileog oiriúnach dó.

Léirítear freisin gráinníní Viread 33 mg/g i gcomhcheangal le táirgí íocshláinte frith-aisvíreasach eile chun cóireáil a dhéanamh ar dhaoine fásta atá ionfhabhtaithe le VEID1 nach bhfuil foirm dáileog soladach oiriúnach dóibh.

I measc daoine fásta, tá an léiriú ar thairbhe Viread in ionfhabhtú VEID-1 bunaithe ar thorthaí staidéir amháin ar othair cóireáil-saonta orthu, lena n-áirítear othair a bhfuil ualach víreasach ard orthu (> 100,000 cóip/ml) agus staidéir inar cuireadh Viread leis. teiripe chúlra cobhsaí (trítheiripe den chuid is mó) in othair réamhchóireáilte frith-aisvíreasach a bhfuil cliseadh luath víreolaíoch orthu (< 10,000 cóip/ml, agus < 5,000 cóip/ml) ag formhór na n-othar.

Ba cheart go mbeadh rogha Viread chun cóireáil a dhéanamh ar othair a bhfuil taithí frith-aisvíreasacha acu le hionfhabhtú VEID-1 bunaithe ar thástáil friotaíochta víreasach aonair agus/nó ar stair chóireála othar.

Ionfabhtú Heipitíteas B

Léirítear gráinníní Viread 33 mg/g chun cóireáil a dhéanamh ar heipitíteas B ainsealach i ndaoine fásta nach bhfuil foirm soladach dáileog oiriúnach dóibh:

- galar ae cúitithe, le fianaise ar mhacasamhlú víreasach gníomhach, leibhéil séiream alanine trasaimíonáis alainín (ALT) ardaithe go leanúnach agus fianaise histeolaíoch ar athlasadh gníomhach agus/nó fiobróis (féach roinn 5.1).
- fianaise ar víreas heipitíteas B lamivúdine-frithsheasmhach (féach cuid 4.8 agus 5.1).

- galar ae díchúitithe (féach ranna 4.4, 4.8 agus 5.1).

Léirítear gráinníní Viread 33 mg/g freisin chun cóireáil a dhéanamh ar heipitíteas B ainsealach in othair phéidiatraiceacha 2 go < 18 mbliana d'aois nach bhfuil foirm dáileoige soladach oiriúnach dóibh:

- galar ae cúitithe agus fianaise ar ghalar imdhíonachta gníomhach, i.e. macasamhlú víreasach gníomhach, agus leibhéil séiream ALT ardaithe go leanúnach, nó fianaise histeolaíoch ar athlasadh agus/nó fiobrós idir measartha agus trom. Maidir leis an gcinneadh cóireáil a thionscnamh in othair phéidiatraiceacha, féach ailt 4.2, 4.4, 4.8 agus 5.1.

4.2 Poseolaíocht agus modh tabhartha

Ba chóir go gcuirfeadh dochtúir a bhfuil taithí aige ar bhainistiú ionfhabhtú VEID agus/nó cóireáil heipitíteas B ainsealach tús le teiripe.

Poseolaíocht

HIV-1 agus Heipitíteas Ainsealach B

Daoine fásta agus déagóirí idir 12 go < 18 mbliana agus meáchan ≥ 35 kg:

Is é 245 mg an dáileog mholta de Viread le haghaidh cóireáil VEID nó le haghaidh cóireáil heipitíteas B ainsealach, arb ionann é agus 7.5 scóip gráinníní, a thógtar ó bhéal le bia uair amháin sa lá.

Tá Viread ar fáil freisin mar tháibléad scannán-brataithe 245 mg chun ionfhabhtú VEID-1 agus heipitíteas B ainsealach a chóireáil i ndaoine fásta agus ógánaigh idir 12 go < 18 mbliana a bhfuil meáchan ≥ 35 kg acu.

Leanaí idir 2 go < 12 bliana:

Is í an dáileog mholta ná 6.5 mg de tenofovir disoproxil in aghaidh an chileagraim de mheáchan coirp a thógtar le bia uair sa lá. Déan tagairt do Tábla 1.

Tá sonraí cliniciúla teoranta ar fáil ag an dáileog 6.5 mg/kg de na gráinníní. Dá bhrí sin, is gá dlúthfhaireachán a dhéanamh ar éifeachtúlacht agus sábháilteacht.

Tábla 1: Dáileadh do leanaí idir 2 go < 12 bliana

Meáchan coirp (kg)	Uair amháin sa lá Scúpanna gráinníní	Dáileog iomlán (mg) tenofovir disoproxil
10 go < 12	2.	65.
12 go < 14	2.5.	82.
14 go < 17	3.	98.
17 go < 19	3.5.	114.
19 go < 22	4.	131.
22 go < 24	4.5.	147.
24 go < 27	5.	163.
27 go < 29	5.5.	180.
29 go < 32	6.	196.
32 go < 34	6.5.	212.
34 go < 35	7.	229.
≥ 35	7.5.	245.

Tá Viread ar fáil freisin mar 123 mg, 163 mg, 204 mg táibléad scannán-brataithe le haghaidh cóireáil ionfhabhtú VEID-1 agus heipitíteas ainsealach B in othair phéidiatraiceacha idir 6 go < 12 bliain d'aois a bhfuil meáchan ≥ 17 agus < 35 kg acu. is cuí foirm dáilóga. Déan tagairt le do thoil do na hAchoimrí ar Thréithe Táirge do na táirgí míochaine seo.

Ba cheart go mbeadh an cinneadh cóireáil a dhéanamh ar othair péidiatraiceacha (ógánaigh agus leanaí) bunaithe ar bhreithniú cúramach ar riachtanais othar aonair agus ar threoirlínte reatha cóireála péidiatraiceacha lena n-áirítear luach na faisnéise histeolaíochta bonnlíne. Ní mór na buntáistí a bhaineann le cosc virologic fadtéarmach le teiripe leanúnach a mheá i gcoinne an riosca cóireála fada, lena n-áirítear teacht chun cinn víreas heipitíteas B frithsheasmhach agus na neamhchinnteachtaí maidir le tionchar fadtéarmach tocsaineacht cnámh agus duánach (féach roinn 4.4).

Ba cheart seiream ALT a ardú go leanúnach ar feadh 6 mhí ar a laghad roimh chóireáil othar péidiatraiceach a bhfuil galar ae cúitithe orthu mar gheall ar heipitíteas ainsealach dearfach HBeAg B; agus ar feadh 12 mhí ar a laghad in othair a bhfuil galar diúltach HBeAg orthu.

Fad na teiripe i ndaoine fásta agus in othair péidiatraiceacha a bhfuil heipitíteas B ainsealach orthu

Ní fios fad is fearr na cóireála. Féadfar scor cóireála a mheas mar seo a leanas:

- In othair dhearfacha HBeAg gan cioróis, ba cheart cóireáil a riaradh ar feadh 12 mhí ar a laghad tar éis seroconversion HBe (caillteanas HBeAg agus caillteanas DNA HBV le brath frith-HBe ar dhá shampla séiream as a chéile ar a laghad 3-6 mhí óna chéile) nó go dtí go bhfuil seireaiomptú HBs nó go gcailltear éifeachtúlacht (féach alt 4.4). Ba chóir leibhéil HBV DNA agus séiream ALT a leanúint go rialta tar éis deireadh a chur le cóireáil chun aon athiompú víreolaíoch déanach a bhrath.
- In othair dhiúltacha HBeAg gan cioróis, ba chóir cóireáil a riaradh ar a laghad go dtí go seroconversion HBs nó go bhfuil fianaise ann go gcailltear éifeachtúlacht. Is féidir scor cóireála a mheas freisin tar éis cosc víreolaíoch cobhsaí a bhaint amach (i.e. ar feadh 3 bliana ar a laghad) ar choinníoll go leantar leibhéil DNA séiream ALT agus HBV go rialta tar éis scor cóireála chun aon athiompú víreolaíoch déanach a bhrath. Le cóireáil fhada ar feadh níos mó ná 2 bhliain, moltar athmheasúnú rialta a dhearbhu go bhfuil an teiripe roghnaithe fós oiriúnach don othar.

In othair aosach a bhfuil galar ae díchúitithe nó cirrhosis orthu, ní mholtar scor den chóireáil.

Dáileog caillte

Má chailleann othar dáileog de Viread laistigh de 12 uair an chloig ón am a thógtar é de ghnáth, ba chóir don othar Viread a ghlacadh le bia a luaithe is féidir agus a ngnáthsceideal ionsúite a atosú. Má chailleann othar dáileog de Viread níos mó ná 12 uair an chloig agus go bhfuil sé beagnach in am dá gcéad dáileog eile, níor chóir don othar an dáileog chailte a ghlacadh agus an gnáthsceideal ionsúite a atosú.

Má labhrann an t-othar laistigh de 1 uair an chloig tar éis Viread a ghlacadh, ba cheart dáileog eile a ghlacadh. Má urlacan an t-othar níos mó ná 1 uair an chloig tar éis Viread a thógáil ní gá dóibh dáileog eile a ghlacadh.

Daonraí speisialta

Daoine scothaosta

Níl aon sonraí ar fáil chun dáileog a mholadh d'othair atá os cionn 65 bliain d'aois (féach cuid 4.4).

Lagú duánach

Déantar Tenofovir a dhíchur trí eisfhearadh duánach agus an nochtadh do mhéaduithe tenofovir in othair le mífhéidhmiú duánach.

Daoine Fásta

Tá sonraí teoranta ar shábháilteacht agus ar éifeachtúlacht tenofovir disoproxil in othair aosacha a bhfuil lagú duánach measartha agus tromchúiseach orthu (imréiteach creatinine < 50 ml/nóim) agus níl measúnú déanta ar shonraí sábháilteachta fad-téarmacha maidir le lagú duánach éadrom (imréiteach creatinine 50-80 ml/nóim). Dá bhrí sin, in othair aosach le lagú duánach níor cheart tenofovir

disoproxil a úsáid ach amháin má mheastar go bhfuil buntáistí féideartha na cóireála níos mó ná na rioscaí féideartha. Moltar coigeartuithe dáileog ag baint úsaide as gráinníní tenofovir disoproxil 33 mg/g d'othair a bhfuil imréiteach creatinine < 50 ml/nóiméad acu.

Lagú duánach éadrom (imréiteach creatinine 50-80 ml/nóim)

Tacaíonn sonraí teoranta ó staidéir chliniciúla le dáileoga uair amháin sa lá de 245 mg tenofovir disoproxil, comhionann le 7.5 scúp gráinníní, in othair a bhfuil lagú duánach éadrom orthu.

Moltar coigeartuithe ar an dáileog laethúil de gráinníní tenofovir disoproxil 33 mg/g in othair le lagú duánach measartha (imréiteach creatinine 30-49 ml/nóim) nó trom (imréiteach creatinine < 30 ml/nóim) bunaithe ar shamhaltú sonraí cógaschinéiteacha aon-dáileog i Ábhair VEID diúltacha agus neamh-HBV le leibhéil éagsúla lagú duánach, lena n-áirítear galar duánach ag deireadh na céime a dteastaíonn haema-scagdhealú air. Níl na sonraí samhaltaithe cógaschinéiteacha seo deimhnithe i staidéir chliniciúla. Mar sin, ba cheart faireachán géar a dhéanamh ar fhreagairt chliniciúil ar chóireáil agus ar fheidhm duánach sna hothair seo (féach cuid 4.4 agus 5.2).

Lagú measartha duánach (imréiteach creatinine 30-49 ml/nóim)

Moltar 132 mg (4 scúpanna) tenofovir disoproxil 33 mg/g gráinníní a thabhairt uair amháin sa lá.

Lagú duánach tromchúiseach (imréiteach creatinine < 30 ml/nóim) agus othair haema-scagdhealaithe
I gcás othair a bhfuil imréiteach creatinine acu 20-29 ml/nóim: Moltar 65 mg (2 scúpanna) gráinníní tenofovir disoproxil 33 mg/g uair amháin sa lá a thabhairt.

I gcás othair a bhfuil imréiteach creatinine 10-19 ml/nóim acu: moltar 33 mg (1 scúp) tenofovir disoproxil 33 mg/g gráinníní a thabhairt uair amháin sa lá.

Othair haema-scagdhealaithe: féadfar gráinníní 16.5 mg (0.5 scúp) tenofovir disoproxil 33 mg/g a thabhairt tar éis gach seisiún haema-scagdhealaithe 4-uair an chloig a chríochnú.

Níl na coigeartuithe dáileog seo deimhnithe i staidéir chliniciúla. Mar sin, ba cheart faireachán géar a dhéanamh ar fhreagairt chliniciúil ar chóireáil agus ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4 agus 5.2).

Ní féidir aon mholtaí dáileoga a thabhairt d'othair nach bhfuil haema-scagdhealaithe acu a bhfuil imréiteach creatinine < 10 ml/nóim acu.

Othair péidiatraiceach

Ní mholtar tenofovir disoproxil a úsáid in othair péidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu (féach roinn 4.4).

Lagú heptach

Ní theastaíonn aon choigeartú dáileoige in othair a bhfuil lagú hepatic orthu (féach roinn 4.4 agus 5.2).

Má scoirtear de Viread in othair le heipitíteas B ainsealach a bhfuil comh-ionfhabhtú VEID acu nó nach bhfuil, ba cheart faireachán géar a dhéanamh ar na hothair seo le haghaidh fianaise ar ghéarú heipitíteas (féach cuid 4.4).

Daonra péidiatrach

Níor bunaíodh sábháilteacht agus éifeachtúlacht tenofovir disoproxil i leanaí ionfhabhtaithe VEID-1 nó leanaí a bhfuil heipitíteas ainsealach B faoi bhun 2 bhliain d'aois acu. Níl aon sonraí ar fáil.

Modh tabhartha

Ba cheart gráinníní viread a thomhas leis an scúp dáileoga a sholáthraítear. Seachadann scoop leibhéal amháin 1 g de gráinníní ina bhfuil 33 mg de tenofovir disoproxil. Ba chóir gráinníní Viread a mheascadh i gcoimeádán le bia bog nach dteastaíonn coganta, mar shampla iógart, úll-sábh nó bia linbh. Teastaíonn spúnóg bhoird amháin (15 ml) de bhia bog in aghaidh aon scoop leibhéal amháin de ghráinníní. Ba chóir an meascán iomlán a ionghabháil láithreach. Níor cheart gráinníní viread a mheascadh le leachtanna.

Ba chóir Viread a ghlacadh uair amháin sa lá, ó bhéal le bia.

4.3 Fritásca

Hipiríogaireacht ar an substaint ghníomhach nó ar aon cheann de na támháin atá liostaithe i roinn 6.1.

4.4 Rabhaidh speisialta agus réamhchúraimí úsáide

Ginearálta

Ba chóir tástáil antasubstainte VEID a thairiscint do gach othar ionfhabhtaithe HBV sula dtosaíonn siad teiripe tenofovir disoproxil (féach thíos *comh-ionfabhtú le VEID-1 agus heipitíteas B*).

Heipitíteas B

Ní mór a chur in iúl d'othair nach bhfuil sé cruthaithe go bhfuil tenofovir disoproxil cruthaithe chun cose a chur ar an mbaol go dtarchuirfear HBV chuig daoine eile trí theagmháil ghnéasach nó éilliú le fuil. Ní mór leanúint de réamhchúraimí cuí a úsáid.

Comh-riarachán de táirgí íocshláinte eile

- Níor chóir Viread a thabhairt go comhchéimneach le táirgí íocshláinte eile ina bhfuil tenofovir disoproxil nó tenofovir alafenamide.
- Níor chóir Viread a riaradh go comhchéimneach le dipivoxil adefovir.
- Ní mholtar comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine (féach Roinn 4.5).

Teiripe triple le núicléisídí / núicléitídí

Tuairiscíodh go raibh ráta ard teipe víreolaíoch ann agus go raibh friotaíocht ag teacht chun cinn go luath in othair VEID nuair a cuireadh tenofovir disoproxil le chéile le lamivudine agus abacavir chomh maith le lamivudine agus didanosine mar réimeas-laethúil.

Éifeachtaí duánacha agus cnámh i ndaonra aosach

Éifeachtaí duánacha

Cuirtear deireadh le Tenofovir go príomha tríd an duán. Tuairiscíodh teip duánach, lagú duánach, creatinín ardaithe, hipeafosfáiteamia agus tubulapaite cóngarach (lena n-áirítear siondróm Fanconi) le húsáid tenofovir disoproxil i gcleachtas cliniciúil (féach roinn 4.8).

Monatóireacht duánach

Moltar imríteach creatinine a ríomh i ngach othar roimh teiripe a thionscnamh le tenofovir disoproxil agus déantar monatóireacht freisin ar fheidhm duánach (imríteach creatinine agus fosfáit séiream) tar éis dhá nó ceithre seachtaine de chóireáil, tar éis trí mhí de chóireáil agus gach trí go sé mhí. ina dhiaidh sin in othair gan fachtóirí riosca duánach. In othair atá i mbaol lagú duánach, teastaíonn monatóireacht níos minice ar fheidhm duánach.

Bainistíocht duánach

Má tá séiream fosfáit < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) nó má laghdaítear imríteach creatinine go < 50 ml/nóim in aon othar fásta a fhaigheann tenofovir disoproxil, rba cheart feidhm duánach a ath-mheasúnú laistigh de sheachtain amháin, lena n-áirítear tomhais glúcóis fola, tiúchan glúcóis photaisiam fola agus fuail (féach cuid 4.8, feadánpaite neasach). Ba cheart machnamh a dhéanamh freisin ar chur isteach ar chóireáil le tenofovir disoproxil in othair aosacha a bhfuil imríteach creatinine laghdaithe go < 50 ml/nóim nó laghduithe i séiream fosfáit go < 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l). Ba cheart cóireáil idirbhriste le tenofovir disoproxil a mheas freisin i gcás meath forásach ar fheidhm duánach nuair nach n-aithnítear aon chúis eile.

Comh-riarachán agus riosca tocsaineachta duánach

Ba cheart úsáid tenofovir disoproxil a sheachaint le húsáid chomhthráthach nó le déanaí táirge íocshláinte neifreatocsaineach (e.g. aimíniglicóisíd amphotericín B, foscairnéid, ganciclovir, pentamidine, vancaimícín, cidofovir nó idirleoiicín--2). Má tá úsáid chomhchéimneach gníomhairí

tenofovir disoproxil agus neifreatocsaineach dosheachanta, ba chóir monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm duánach gach seachtain.

Má tá úsáid chomh-chéimneach gníomhairí tenofovir disoproxil agus neifreatocsaineach do-sheachanta, ba chóir monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm duánach gach seachtain. Má dhéantar tenofovir disoproxil a chomh-riarachadh le NSAID, ba cheart monatóireacht leordhóthanach a dhéanamh ar fheidhm duánach.

Tuairiscíodh riosca níos airde lagú duánach in othair a fhaigheann tenofovir disoproxil i gcomhar le coscaire prótáis treisithe ritonavir nó cobicistat. Tá gá le monatóireacht dhlúth ar fheidhm duánach sna hothair seo (féach roinn 4.5). In othair a bhfuil fachtóirí riosca duánacha acu, ba cheart comh-riarachán tenofovir disoproxil le coscaire prótáis treisithe a mheas go cúramach.

Ní dhearnadh meastóireacht chliniciúil ar Tenofovir disoproxil in othair a fhaigheann táirgí íocshláinte atá folaithe ag an gcosán duánach céanna, lena n-áirítear na próitéiní iompair iompróir anian orgánach daonna (hoAT) 1 agus 3 nó MRP 4 (m.sh. cidofovir, táirge íocshláinte nephrotocsaineach atá ar eolas). D'fhéadfadh na próitéiní iompair duánacha seo a bheith freagrach as secretion tubular agus go páirteach, deireadh a chur le duánach tenofovir agus cidofovir. Dá bhrí sin, d'fhéadfaí cógaschinéitic na dtáirgí íocshláinte seo, atá faoi rún ag an gconair duánach chéanna lena n-áirítear próitéiní iompair hOAT 1 agus 3 nó MRP 4, a mhodhnú má dhéantar iad a chomh-riarachadh. Mura bhfuil gá soiléir leis, ní mholtar úsáid chomhchéimneach na dtáirgí íocshláinte sin atá faoi rún ag an gconair duánach chéanna, ach mura féidir an úsáid sin a sheachaint, ba cheart faireachán a dhéanamh ar fheidhm duánach go seachtainiúil (féach roinn 4.5).

Lagú duánach

Ní dhearnadh staidéar ar shábháilteacht duánach le tenofovir disoproxil ach go pointe an-teoranta in othair aosacha a bhfuil feidhm duánach lagaithe acu (imríteach creatinine < 80 ml/nóim).

Othair aosach a bhfuil imríteach creatinine < 50 ml/nóim acu, lena n-áirítear othair haemascagdhealaithe

Tá sonraí teoranta ar shábháilteacht agus ar éifeachtúlacht tenofovir disoproxil in othair a bhfuil lagú ar fheidhm duánach acu. Dá bhrí sin, níor cheart tenofovir disoproxil a úsáid ach amháin má mheastar go bhfuil buntáistí féideartha na cóireála níos mó ná na rioscaí féideartha. I gcás othair a bhfuil lagú duánach measartha nó tromchúiseach orthu (imríteach creatinine < 50 ml/nóim) ní mór an dáileog laethúil a choigeartú agus ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach rannáin 4.2 agus 5.2).

Éifeachtaí cnámh

D'fhéadfadh mínormáltachtaí cnámh cosúil le osteomalacia a léiriú mar phian cnámh leanúnach nó ag dul in olcas agus, ar féidir leo cur go minic le bristeacha a bheith bainteach le tubulopathy duánach gar do tenofovir disoproxil (féach roinn 4.8).

Breathnaíodh laghduithe ar dhlús mianraí cnámh (BMD) le tenofovir disoproxil i dtrialacha cliniciúla randamacha rialaithe a mhaireann suas le 144 seachtaine in othair a bhfuil VEID nó HBV-ionfhabhtaithe (féach rannáin 4.8 agus 5.1). Feabhsaítear na laghduithe BMD seo go ginearálta tar éis scor den chóireáil.

I staidéir eile (ionchasach agus trasghearrthach), chonacthas na laghduithe is suntasaí i BMD in othair a ndearnadh cóireáil orthu le tenofovir disoproxil mar chuid de regimen ina bhfuil gabhdóir próitéáis treisithe.

Ar an iomlán, i bhfianaise na mínormáltachtaí cnámh a bhaineann le tenofovir disoproxil agus na teorainneacha a bhaineann le sonraí fadtéarmacha ar thionchar tenofovir disoproxil ar shláinte cnámh agus riosca briste, ba cheart córais chóireála malartacha a mheas d'othair a bhfuil oistéapóróis orthu nó le stair briste cnámh.

Má tá amhras faoi mhínormáltachtaí cnámh nó má bhraitear iad, ba cheart comhairliúchán cuí a fháil.

Éifeachtaí duánacha agus cnámh i ndaonra péidiatraiceach

Tá neamhchinnteachtaí ann a bhaineann le héifeachtaí fadtéarmacha tocsaineacht cnámh agus duánach. Thairis sin, ní féidir inchúlaitheacht na tocsaineachta duánach a fhionnadh go hiomlán. Dá bhrí sin, moltar cur chuige ildisciplíneach chun cothromaíocht sochair/riosca na cóireála a mheá go leordhóthanach ar bhonn cáis ar chás, an faireachán cuí a chinneadh le linn cóireála (lena n-áirítear cinneadh maidir le tarraingt siar cóireála) agus an gá atá le forlíonadh a mheas.

Éifeachtaí duánacha

Tuairiscíodh frithghníomhartha díobhálacha duánacha atá comhsheasmhach le tubulopaite duánach cóngarach in othair phéidiatraiceacha ionfhabhtaithe VEID-1 idir 2 agus < 12 bhliain d'aois i GS-US-104-0352 staidéir chliniciúil (féach roinn 4.8 agus 5.1).

Monatóireacht duánach

Ba cheart feidhm duánach (imréiteach creatinine agus fosfáit séiream) a mheas roimh chóireáil, agus monatóireacht a dhéanamh air le linn cóireála mar a dhéantar i ndaoine fásta (féach thuas).

Bainistíocht duánach

Má dheimhnítear go bhfuil fosfáit séiream < 3.0 mg/dl (0.96 mmol/l) in aon othar péidiatraiceach a fhaigheann tenofovir disoproxil, ba cheart feidhm duánach a ath-mheasúnú laistigh de sheachtain amháin, lena n-áirítear tomhais glúcóis fola, potaisiam fola agus tiúchan glúcóis fuail (féach roinn 4.8, feadánpaite neasach). Má tá amhras faoi mhínormáltachtaí duánacha nó má bhraitear iad, ba chóir dul i gcomhairle le neifreolaí chun breithniú a dhéanamh ar bhriseadh cóireála tenofovir disoproxil. Ba cheart cóireáil idirbhriste le tenofovir disoproxil a mheas freisin i gcás meath forásach ar fheidhm duánach nuair nach n-aithnítear aon chúis eile.

Comhriarachán agus riosca tocsaineachta duánach

Tá feidhm ag na moltaí céanna agus a dhéantar i gcás daoine fásta (féach thuas).

Lagú duánach

Ní mholtar tenofovir disoproxil a úsáid in othair phéidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu (féach roinn 4.2). Níor chóir tenofovir disoproxil a thionscnamh in othair phéidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu agus ba cheart deireadh a chur leis in othair phéidiatraiceacha a fhorbraíonn lagú duánach le linn teiripe tenofovir disoproxil.

Éifeachtaí cnámh

D'fhéadfadh Viread a bheith ina chúis le laghdú ar BMD. Níltear cinnte faoi éifeachtaí na n-athruithe tenofovir disoproxil-bainteach in BMD ar shláinte fhad-téarmach na gcnámh agus ar riosca briste amach anseo (féach roinn 5.1).

Má bhraitear mínormáltachtaí cnámh nó má mheastar iad in othair phéidiatraiceacha, ba cheart dul i gcomhairle le inchríneolaí agus/nó neifreolaí a fháil.

Galar ae

Tá sonraí sábháilteachta agus éifeachtúlachta an-teoranta in othair trasphlandúcháin ae.

Tá sonraí teoranta ar shábháilteacht agus ar éifeachtúlacht tenofovir disoproxil in othair ionfhabhtaithe HBV a bhfuil galar ae díchúitithe orthu agus a bhfuil scór Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9 acu. D'fhéadfadh go mbeadh na hothair seo i mbaol níos mó go bhfulaingeoideadh siad frithghníomhartha díobhálacha heptach nó duánacha tromchúiseacha. Mar sin, ba cheart monatóireacht dhlúth a dhéanamh ar pharaiméadair heipiteadhomlasach agus duánach sa daonra othar seo.

Géarú heipitíteas

Bladhair ar chóireáil: Tá breoiteachtaí spontáineacha i heipitíteas ainsealach B réasúnta coitianta agus tá méaduithe neamhbhuan i séiream ALT mar thréith acu. Tar éis teiripe frithviris a thionscnamh, d'fhéadfadh séiream ALT méadú i roinnt othar (féach roinn 4.8). In othair a bhfuil galar ae cúitithe orthu, de ghnáth ní bhíonn méadú ar thiúchan séiream bilirubin nó cúiteamh hepiteach ag gabháil leis

na méaduithe seo i séiream ALT. D'fhéadfadh othair a bhfuil cioróis orthu a bheith i mbaol níos airde le haghaidh cúiteamh hepatic tar éis géarú heipitíteas, agus dá bhrí sin ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh orthu le linn teiripe.

Bladhaire tar éis scor cóireála: Tuairiscíodh géarú heipitíteas freisin in othair a bhfuil deireadh curtha acu le teiripe heipitíteas B. Is iondúil go mbíonn baint ag géarú iar-chóireáil le DNA HBV atá ag ardú, agus is cosúil go bhfuil an chuid is mó acu féin-teoranta. Tuairiscítear, áfach, go bhfuil géarú mór tagtha ar líon na mbásanna, básanna san áireamh. Ba cheart monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm hepatic ag eatraimh arís agus arís eile le hobair leantach chliniciúil agus saotharlainne- ar feadh 6 mhí ar a laghad tar éis deireadh a chur le teiripe heipitíteas B. Más cuí, d'fhéadfadh sé go mbeadh gá le teiripe heipitíteas B a atosú. In othair a bhfuil galar ae nó cioróis chun cinn orthu, ní mholtar scor-cóireála ós rud é go bhféadfadh díchúitiú heptach a bheith mar thoradh ar ghéarú heipitíteas.

Tá bladhaire ae a bheith fíor-thromchúiseach, agus uaireanta marfach in othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu.

Comh-ionfhabhtú le heipitíteas C nó D: Níl aon sonraí ann maidir le héifeachtúlacht tenofovir in othair atá ionfhabhtaithe le víreas heipitíteas C nó D.

Comh-ionfhabhtú le VEID-1 agus heipitíteas B: : Mar gheall ar an mbaol go bhforbrófaí friotaíocht VEID, níor cheart tenofovir disoproxil a úsáid ach amháin mar chuid de chóras teaghlaim frith-aisvíreasacha cuí in othair atá comh-ionfhabhtaithe le VEID / HBV. Tá minicíocht mhéadaithe neamhghnácha feidhme ae ag othair a bhfuil mífheidhmiú ae acu cheana féin, lena n-áirítear heipitíteas gníomhach ainsealach, le linn teiripe frith-aisvíreasach teaghlaim (CART) agus ba cheart monatóireacht a dhéanamh orthu de réir an chleachtais chaighdeánaigh. Má tá fianaise ann go bhfuil galar ae ag dul in olcas in othair den sórt sin, ní mór briseadh nó scor cóireála a chur san áireamh. Mar sin féin, ba chóir a thabhairt faoi deara gur féidir le méaduithe ALT a bheith mar chuid d'imréiteach HBV le linn teiripe le tenofovir, féach thuas Breoiteachtaí heipitíteas.

Úsáid le gníomhairí frithvíris víreas heipitíteas C áirithe

Tá sé léirithe go méadaíonn comh-riarachán tenofovir disoproxil le ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir tiúchan plasma tenofovir, go háirithe nuair a úsáidtear é in éineacht le regimen VEID ina bhfuil tenofovir disoproxil agus feabhsaitheoir cógaschinéiteach (ritonavir nó cobicistat). Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil i suíomh ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir agus feabhsaitheoir cógaschinéiteach. Ba cheart na rioscaí agus na tairbhí féideartha a bhaineann le comh-riarachán ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir le tenofovir disoproxil a thugtar i gcomhar le coscaire protáis VEID treisithe (m.sh. atazanavir nó darunavir) a mheas, go háirithe in othair atá i mbaol méadaithe mífheidhmiú duánach. Ba cheart monatóireacht a dhéanamh ar othair a fhaigheann ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir go comhchéimneach le tenofovir disoproxil agus gabhdóir próitáis VEID treisithe le haghaidh frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil.

Paraiméadair meáchain agus meitibileacha

D'fhéadfadh méadú ar mheáchan agus ar leibhéil lipidí fola agus glúcóis tarlú le linn teiripe frith-aisvíreasacha. D'fhéadfadh athruithe den sórt sin a bheith nasctha go páirteach le rialú galar agus stíl saoil. I gcás lipidí, tá fianaise ann i gcásanna áirithe maidir le héifeacht cóireála, agus le haghaidh meáchan a fháil níl aon fhianaise láidir ann a bhaineann leis seo le haon chóireáil ar leith. Chun monatóireacht a dhéanamh ar lipidí fola agus déantar tagairt glúcóis do threoirilínte cóireála VEID bunaithe. Ba chóir neamhoird lipid a bhainistiú de réir mar is cuí go cliniúil.

Mífheidhmiú miteacoindreach tar éis nochtadh in utero

Is féidir le analógacha núicléisíd/núicléitíd tionchar a imirt ar fheidhm miteacoindreach go céim athraitheach, a fhuaimnítear le stavudine, didanosine agus zidovudine. Tuairiscíodh go raibh mífheidhmiú miteacoindreach i naíonáin dhiúltacha VEID nochtaithe in útarach agus / nó go hiarbhreithe d'analógacha núicléisíd; bhain siad seo den chuid is mó le cóireáil le réimeanna ina bhfuil

zidovudine. Is iad na príomhfhrithghníomhartha díobhálacha a thuairiscítear ná neamhoird haemaiteolaíocha (ainéime, neodraipéine) agus neamhoird meitibileach (hipearlactatemia, hipirlipasemia). Is minic a bhí na himeachtaí seo sealadach. Is annamh a tuairiscíodh neamhoird néareolaíocha a thosaigh go déanach (hipeartóine, trithí, iompar neamhghnách). Ní fios faoi láthair cé acu an bhfuil neamhoird néareolaíocha den sórt sin neamhbhuan nó buan. Ba cheart na torthaí seo a mheas d'aon leanbh a nochtar in útarach d'analógacha núicléisíd/núicléitíd, a chuireann torthaí cliniciúla tromchúiseacha ar éiceolaíocht anaithnid i láthair, go háirithe torthaí néarólaíoch. Ní dhéanann na torthaí seo difear do mholtaí náisiúnta reatha chun teiripe frith-aisvíreasacha a úsáid i mná torracha chun tarchur ingearach VEID a chosc.

Siondróm athghníomhachtú imdhíonachta

In othair atá ionfhabhtaithe le VEID a bhfuil easnamh mór imdhíonachta orthu tráth institiúid CART, d'fhéadfadh imobriú athlastacha ar phataiginí faille neamhshiomptómacha nó iarmharacha teacht chun cinn agus coinníollacha cliniciúla tromchúiseacha a chruthú, nó géarú comharthaí. De ghnáth, breathnaíodh frithghníomhartha den sórt sin laistigh de na chéad chúpla seachtain nó míonna ó thionscnamh CART. Samplaí ábhartha is ea reitiníteas cítimeigilivíris, ionfhabhtuithe míceabaictéar ginearálaithe agus / nó fócasacha, agus níúmóine *Pneumocystis jirovecii*. Ba chóir aon chomharthaí athlastacha a mheas agus a chóireáil nuair is gá.

Tuairiscíodh freisin go dtarlaíonn neamhoird uath-imdhíonachta (amhail galar Graves agus heipitíteas uath-imdhíonachta) i suíomh athghníomhachtú imdhíonachta; mar sin féin, tá an t-am a thuairiscítear chun tosú níos athraithe agus is féidir leis na himeachtaí seo tarlú go leor míonna tar éis cóireáil a thionscnamh.

Oistéineacróis

Cé go meastar go bhfuil an aereolaíocht ilfhócasach (lena n-áirítear úsáid cortacaistéaróidigh, tomhaltas alcóil, imdhíonadh dian, innéacs mais comhlacht níos airde), tuairiscíodh cásanna osteonecrosis, go háirithe in othair a bhfuil ardghalar VEID orthu agus / nó nochtadh fad-téarmach do CART. Ba chóir comhairle leighis a lorg d'othair má bhíonn pianta agus pian, righneas comhpháirteach nó deacracht gluaiseachta acu.

Daoine scothaosta

Ní dhearnadh staidéar ar Tenofovir disoproxil in othair os cionn 65 bliain d'aois. Is mó an seans go mbeidh feidhm duánach laghdaithe ag othair scothaosta; dá bhrí sin ba chóir a bheith cúramach nuair a chóireáil othair scothaosta le tenofovir disoproxil.

Tá mannitol sna gráinníní Viread a bhféadfadh éifeacht purgóideach bheith mar thoradh éadrom.

4.5 Idirghníomhaíocht le táirgí íocshláinte eile agus cineálacha eile idirghníomhaíochta

Ní dhearnadh staidéir ar an idirghníomhaíocht ach i ndaoine fásta.

Bunaithe ar thorthaí turgnaimh in vitro agus an bealach díothaithe aitheanta tenofovir, tá an poitéinseal le haghaidh idirghníomhaíochtaí idirghabhála-CYP450 a bhaineann le tenofovir le táirgí íocshláinte eile íseal.

Ní mholtar úsáid chomhchéimneach

Níor cheart viread a thabhairt go comhchéimneach le táirgí íocshláinte eile ina bhfuil tenofovir disoproxil nó tenofovir alafenamide.

Níor chóir Viread a riaradh go comhchéimneach le dipivoxil adefovir.

Didanosine

Ní mholtar comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine (féach roinn 4.4 agus Tábla 2).

Táirgí íocshláinte a dhíothaítear go réineach

Ós rud é go gcuireann na duáin deireadh le tenofovir go príomha, d'fhéadfadh comh-riarachán tenofovir disoproxil le táirgí íocshláinte a laghdaíonn feidhm duánach feadánach nó a théann san iomaíocht le haghaidh tál feadánach gníomhach trí phróitéiní iompair hOAT 1, hOAT 3 nó MRP 4 (m.sh. cidofovir) tiúchan séiream de tenofovir agus / nó na táirgí íocshláinte comh-riartha a mhéadú.

Ba cheart úsáid tenofovir disoproxil a sheachaint le húsáid chomhthráthach nó le déanaí táirge íocshláinte neifreatocsaineach. I measc roinnt samplaí tá, ach níl siad teoranta dóibh, aimíni-gliocóisíd, amphotericin B, foscairnéide, ganciclovir, pentamidine, vancaimícín, cidofovir nó idirleicín-2 (féach roinn 4.4).

Ós rud é gur féidir le tacrolimus difear a dhéanamh d'fheidhm duánach, moltar monatóireacht dhlúth nuair a dhéantar é a chomh-riarachán le tenofovir disoproxil.

Idirghníomhaíochtaí eile

Liostaítear idirghníomhaíochtaí idir tenofovir disoproxil agus táirgí íocshláinte eile i dTábla 2 thíos (léirítear méadú mar "↑", laghdú mar "↓", gan aon athrú mar "↔", dhá uair sa lá mar "b.i.d.", agus uair amháin sa lá mar "↔ q.d.").

Tábla 2: Idirghníomhaíochtaí idir tenofovir disoproxil agus táirgí íocshláinte eile

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C_{max} , C_{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
FRITH-AISVÍREASACHA		
Coscairí prótáis		
Gabhdóirí prótáis		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C_{uas} : ↓ 28% C_{ios} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C_{uas} : ↑ 34% C_{ios} : ↑ 29%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir teagmhais dhíobhálacha a bhaineann le tenofovir a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Níl aon éifeacht shuntasach ar pharaiméadair PK ag lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C_{uas} : ↔ C_{ios} : ↑ 51%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir teagmhais dhíobhálacha a bhaineann le tenofovir a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Níl aon éifeacht shuntasach ar pharaiméadair PK ag darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{ios} : ↑ 37%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir teagmhais dhíobhálacha a bhaineann le tenofovir a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C_{max} , C_{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
NRTIanna		
Didanosine	Mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine tá méadú 40-60% ar nochtadh sistéamach do didanosine.	Ní mholtar comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine (féach roinn 4.4). D'fhéadfadh nochtadh sistéamach méadaithe do didanosine frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le didanosine a mhéadú. Go hannamh, tuairiscíodh pancreatitis agus aigéadóis lachtach, uaireanta marfach. Tá comh-riarachán tenofovir disoproxil agus didanosine ag dáileog 400mg laethúil bainteach le laghdú suntasach ar chomhaireamh cille CD4, b'fhéidir mar gheall ar idirghníomhaíocht incheallach ag méadú fosfair (i.e. gníomhach) didanosine. Tá dáileog laghdaithe de 250 mg didanosine comh-riarachánle teiripe tenofovir disoproxil bainteach le tuairiscí ar rátaí arda teip víreolaíoch laistigh de roinnt teaghlaim tástála chun ionfhabhtú VEID-1 a chóireáil.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C_{uas} : ↔	Níor chóir tenofovir disoproxil a riaradh i gcomhthráth le dipivoxil adefovir (féach roinn 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C_{uas} : ↔	Ní raibh aon idirghníomhaíochtaí cógaschinéiteacha suntasacha cliniciúla nuair a comh-riaradh tenofovir disoproxil le entecavir.

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Gníomhairí frithviris víreas Heipítíteas C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{uas}: ↑ 68% C_{ios}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 47% C_{ios}: ↑ 47%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir agus atazanavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le ledipasvir/sofosbuvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic, mura bhfuil roghanna eile ar fáil (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{uas}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{uas}: ↑ 64% C_{ios}: ↑ 59%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir agus darunavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le ledipasvir/sofosbuvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic, mura bhfuil roghanna eile ar fáil (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{uas}: ↓ 34% C_{ios}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{uas}: ↑ 79% C_{ios}: ↑ 163%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 91%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{uas}: ↑ 61% C_{ios}: ↑ 115%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4)

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{uas}: ↑ 55% C_{ios}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 55% C_{ios}: ↑ 39%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir agus atazanavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓28% C_{uas}: ↓38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓24% C_{ios}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑39% C_{uas}: ↑55% C_{ios}: ↑52%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir agus darunavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Eifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{uas}: ↓ 41% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 30% C_{ios}: ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 42% C_{ios}: ↔	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir agus lopinavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{uas}: ↑ 46% C_{ios}: ↑ 70%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtheadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach cuid 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{uas}: ↓ 47% C_{ios}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{uas}: ↑ 77% C_{ios}: ↑ 121%	Táthar ag súil go laghdóidh riarachán comhchéimneach sofosbuvir / velpatasvir agus efavirenz tiúchan plasma velpatasvir. Ní mholtar comh-riarachán sofosbuvir / velpatasvir le regimens ina bhfuil efavirenz.

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{uas}: ↑ 44% C_{ios}: ↑ 84%	Ní mholtar aon choigeartú dáileoige. D'fhéadfadh nochtadh méadaithe tenofovir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a neartú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Ba cheart monatóireacht ghéar a dhéanamh ar fheidhm duánach (féach roinn 4.4)

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 30% C_{ios}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{uas}: ↑ 72% C_{ios}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{uas}: ↑ 60% C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{uas}: ↑ 48% C_{ios}: ↑ 47%	D'fhéadfadh tiúchan plasma méadaithe tenofovir mar thoradh ar chomh-riarachán tenofovir disoproxil, sofosbuvir / velpatasvir/voxilaprevir agus darunavir/ritonavir frithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil a mhéadú, lena n-áirítear neamhoird duánacha. Níor bunaíodh sábháilteacht tenofovir disoproxil nuair a úsáidtear é le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir agus feabhsaitheoir cógaschinéitice (m.sh. ritonavir nó cobicistat). Ba chóir an meascán a úsáid go cúramach le monatóireacht duánach go minic (féach roinn 4.4).

Táirge íocshláinte de réir réimsí teiripeacha (dáileog i mg)	Éifeachtaí ar leibhéil drugaí Meán-athrú faoin gcéad i AUC, C _{max} , C _{min}	Moladh maidir le comh-riarachán le 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 19% GS-331007²: AUC: ↔ C_{uas}: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{uas}: ↔ C_{ios}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{uas}: ↑ 25% C_{ios}: ↔	Níl aon choigeartú dáileoige ag teastáil.

¹ Sonraí a ghintear ó riaradh comhuaineach le ledipasvir / sofosbuvir. Riarachán sáinnithe (12 uair an chloig óna chéile) torthaí den chineál céanna ar fáil.

² An meitibilít is mó a scaiptear ar sofosbuvir.

³ Staidéar a rinneadh le voxilaprevir breise 100 mg chun nochtadh voxilaprevir a bhaint amach a bhfuiltear ag súil leo in othair atá ionfhabhtaithe le HCV.

Staidéir a rinneadh le táirgí íocshláinte eile

Ní raibh aon idirghníomhaíochtaí cógaschinéitice suntasach cliniciúil nuair a bhí tenofovir disoproxil comh-riarachán le emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (borradh ritonavir), meitadóin, ribavirin, rifampicin, tacralamas, nó an hormónach frithghiniúna norgestimate / eitnil éastraidé-óil.

Ní mór tenofovir disoproxil a ghlacadh le bia, de réir mar a fheabhsaíonn bia bith-infhaighteacht tenofovir (féach roinn 5.2).

4.6 Torthúlacht, toircheas agus lachtadh

Toircheas

Léiríonn cuid mhór sonraí ar mhná torracha (níos mó ná torthaí toirchis 1,000) aon mhíchuma nó tocsaineacht féatais/nua-naíoch a bhaineann le tenofovir disoproxil. Ní léiríonn staidéir ar ainmhithe tocsaineacht atáirgthe (féach roinn 5.3). Is féidir úsáid tenofovir disoproxil a mheas le linn toirchis, más gá.

Sa litríocht, léiríodh go laghdaíonn nochtadh do tenofovir disoproxil sa tríú ráithe toirchis an baol go dtarchuirfear HBV ó mháthair go naíonán má thugtar tenofovir disoproxil do mháithreacha, chomh maith le globulin imdhíonachta heipitíteas B agus vacsaín heipitíteas B i naíonáin.

I dtír thriail chliniciúla rialaithe, riaradh 327 bean torrach le hionfhabhtú ainsealach HBV tenofovir disoproxil (245 mg) uair sa lá ó 28 go 32 seachtain iompair trí 1 go 2 mhí iarthuisimh; Lean mná agus a naíonáin ar feadh suas le 12 mhí tar éis an tseachadta. Níor tháinig aon chomhartha sábháilteachta chun cinn ó na sonraí seo.

Beathú Cíche

Go ginearálta, má dhéantar an nuabheirthe a bhainistiú go leordhóthanach chun heipitíteas B a chosc tráth breithe, féadfaidh máthair le heipitíteas B a leanbh a bheathú cíche.

Déantar Tenofovir a dhíscailleadh i mbainne daonna ag leibhéil an-íseal agus meastar go bhfuil nochtadh naíonán trí bhainne cíche diomaibhseach. Cé go bhfuil sonraí fadtéarmacha teoranta, níor tuairiscíodh aon fhrithghníomhartha díobhálacha i naíonáin chíce, agus d'fhéadfadh máithreacha ionfhabhtaithe HBV ag baint úsáide as tenofovir disoproxil beathú cíche.

Chun tarchur VEID chuig an naíonán a sheachaint, moltar do mhná a bhfuil VEID acu gan beathú cíche dá naíonáin.

Torthúlacht

Tá sonraí cliniúla teoranta ann maidir leis an éifeacht a bhíonn ag tenofovir disoproxil ar thorthúlacht. Ní léiríonn staidéir ar ainmhithe éifeachtaí díobhálacha tenofovir disoproxil ar thorthúlacht.

4.7 Éifeachtaí ar an gcumas tiomána agus úsáide inneall

Ní dhearnadh aon staidéir ar na héifeachtaí ar an gcumas meaisíní a thiomáint agus a úsáid. Mar sin féin, ba chóir a chur in iúl d'othair gur tuairiscíodh meadrán le linn cóireála le tenofovir disoproxil.

4.8 Éifeachtaí neamh-inmhianaithe

Achoimre ar an bpróifíl sábháilteachta

VEID-1 agus heipitíteas B: In othair a fhaigheann tenofovir disoproxil, tuairiscíodh imeachtaí neamhchoitianta lagú duánach, teip duánach agus imeachtaí neamhchoitianta feadánpaite duánach cóngarach (lena n-áirítear siondróm Fanconi) uaireanta as a dtagann neamhghnácha cnámh (a chuireann go minic le bristeacha). Moltar monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm duánach d'othair a fhaigheann Viread (féach cuid 4.4).

VEID-1: Is féidir a bheith ag súil go bhfaighidh thart ar aon trian d'othair fhrithghníomhartha díobhálacha tar éis cóireála le tenofovir disoproxil i gcomhar le gníomhairí frith-aisvíreasacha eile. De ghnáth bíonn na fhrithghníomhartha seo éadrom go himeachtaí gastraistéigeach measartha. Chuir thart ar 1% d'othair fásta cóireáilte-tenofovir deireadh le cóireáil mar gheall ar na himeachtaí gastraistéigeach.

Heipitíteas B: Is féidir a bheith ag súil go bhfaighidh thart ar an gceathrú cuid d'othair fhrithghníomhartha díobhálacha tar éis cóireála le tenofovir disoproxil, a bhfuil an chuid is mó acu éadrom. I dtrialacha cliniúla ar othair ionfhabhtaithe HBV, ba é an t-imoibriú díobhálach is minice a tharlaíonn le tenofovir disoproxil ná masmas (5.4%).

Tuairiscíodh géarú ar heipitíteas in othair ar chóireáil chomh maith le hothair a bhfuil deireadh curtha acu le teiripe heipitíteas B (féach roinn 4.4).

Achoimre thábláilte ar fhrithghníomhartha díobhálacha

Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha le haghaidh tenofovir disoproxil bunaithe ar shonraí sábháilteachta ó staidéir chliniciúla agus ó thaithí iar-mhargaíochta. Cuirtear gach fhrithghníomh díobhálach i láthair i dTábla 3.

Staidéir chliniciúla VEID-1: Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha ó shonraí staidéir chliniciúla VEID-1 bunaithe ar thaithí in dhá staidéir i 653 othar fásta a bhfuil taithí acu ar chóireáil a fhaigheann cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 443) nó phlaicéabó (n = 210) i gcomhar le táirgí íocshláinte frith-aisvíreasach eile ar feadh 24 seachtaine agus freisin i staidéir rialaithe comparáideach dall-dúbailte ina bhfuair 600 othar fásta cóireála-saonta cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg (n = 299) nó stavudine (n = 301) i gcomhar le lamivudine agus efavirenz ar feadh 144 seachtaine.

Staidéir chliniciúla Heipitíteas B: Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha ó shonraí staidéir chliniciúla HBV bunaithe go príomha ar thaithí in dhá staidéir rialaithe comparáide dall-dúbailte ina bhfuair 641 othar fásta le heipitíteas B ainsealach agus galar ae cúitithe cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg laethúil (n = 426) nó adefovir dipivoxil 10 mg laethúil (n = 215) ar feadh 48 seachtaine. Bhí

na frithghníomhartha díobhálacha a breathnaíodh le cóireáil leanúnach ar feadh 384 seachtaine comhsheasmhach le próifíl tenofovir disoproxil. Tar éis meath tosaigh de thart ar -4.9 ml/nóiméad (ag baint úsáide as cothromóid Cockcroft-Gault) nó -3.9 ml/min/1.73 m² (ag baint úsáide as modhnú ar aiste bia i gcothromóid galar duánach [MDRD]) tar éis na chéad 4 seachtaine cóireála, an ráta den laghdú bliantúil i ndiaidh bunlíne na feidhme duánach a tuairiscíodh in othair cóireáilte tenofovir disoproxil bhí -1.41 ml/nóiméad in aghaidh na bliana (ag baint úsáide as cothromóid Cockcroft-Gault) agus -0.74 ml/min/1.73 m² in aghaidh na bliana (ag baint úsáide as cothromóid MDRD).

Othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu: Rinneadh measúnú ar phróifíl sábháilteachta tenofovir disoproxil in othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu i staidéar rialaithe gníomhach dall-dúbailte (GS-US-174-0108) ina bhfuair othair fásta cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 45) nó emtricitabine móide tenofovir disoproxil (n = 45) nó entecavir (n = 22) ar feadh 48 seachtaine.

Sa lámh cóireála tenofovir disoproxil, scoir 7% d'othair de chóireáil mar gheall ar theagmhas díobhálach; Bhí méadú deimhnithe ag 9% de na hothair ar creatinín séiream de ≥ 0.5 mg / dl nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg / dl trí sheachtain 48; Ní raibh aon difríochtaí suntasacha staitistiúla idir na hairm ina bhfuil Tenofovir-le chéile agus lámh Entecavir. Tar éis 168 seachtaine, bhí teip infhulaingtheachta ag 16% (7/45) den ghrúpa tenofovir disoproxil, 4% (2/45) den ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil, agus 14% (3/22) den ghrúpa entecavir. Trí déag faoin gcéad (6/45) den ghrúpa tenofovir disoproxil, bhí méadú deimhnithe ag 13% (6/45) den ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil, agus 9% (2/22) den ghrúpa entecavir i séiream creatíne ≥ 0.5 mg / dl nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg / dl.

Ag seachtain 168, i ndaonra seo na n-othar a bhfuil galar ae díchúitithe orthu, bhí ráta an bháis de 13% (6/45) sa ghrúpa tenofovir disoproxil, 11% (5/45) sa ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil agus 14% (3/22) sa ghrúpa entecavir. Ba é an ráta carcinoma hepatocellular ná 18% (8/45) sa ghrúpa tenofovir disoproxil, 7% (3/45) sa ghrúpa emtricitabine móide tenofovir disoproxil agus 9% (2/22) sa ghrúpa entecavir.

Bhí ábhair a raibh scór CPT bonnlíne ard acu i mbaol níos airde teagmhais dhíobhálacha thromchúiseacha a fhorbairt (féach roinn 4.4).

Othair le heipitíteas ainsealach atá -frithsheasmhach in aghaidh lamivudine B: Níor aithníodh aon fhrithghníomhartha díobhálacha nua ar tenofovir disoproxil ó staidéar randamach, dall-dúbailte (GS-US-174-0121) ina bhfuair 280 othar atá frithsheasmhach in aghaidh lamivudine-cóireáil le tenofovir disoproxil (n = 141) nó disoproxil emtricitabine / tenofovir (n = 139) ar feadh 240 seachtain.

Liostaítear thíos na frithghníomhartha díobhálacha a bhfuil amhras fúthu (ar a laghad is féidir) le cóireáil de réir aicme agus minicíocht orgán an chórais choirp. Laistigh de gach grúpáil minicíochta, cuirtear éifeachtaí neamh-inmhianaithe i láthair d'fhonn tromchúis a laghdú. Sainmhínítear minicíochtaí mar mhinicíochtaí an-choitianta ($\geq 1/10$), coitianta ($\geq 1/100$ go $< 1/10$), neamhchoitianta ($\geq 1/1,000$ go $< 1/100$) nó neamhchoitianta ($\geq 1/10,000$ go $< 1/1,000$).

Tábla 3: Achoimre tabulated ar fhrithghníomhartha díobhálacha a bhaineann le tenofovir disoproxil bunaithe ar staidéar cliniciúil agus taithí iar-mhargaíochta

Minicíocht	Tenofovir disoproxil
<i>Meitibileacht agus neamhoird chothaithe:</i>	
An-choitianta:	hipeafosfáitéime ¹
Neamhchoitianta:	hipeacailéime ¹
Uathúla:	aigéadóis lachtach
<i>Neamhoird an chórais néarógach:</i>	
An-choitianta:	meadhrán
Coitianta:	Tinneas cinn
<i>Neamhoird gastrointestinal:</i>	
An-choitianta:	buinneach, urlacan, masmas
Coitianta:	pian bhoilg, distension bhoilg, gaofaireacht
Neamhchoitianta:	paincréitíteas

Minicíocht	Tenofovir disoproxil
<i>Neamhoird heipiteadhmlasaí:</i>	
Coitianta:	trasaimionáis méadaithe
Uathúla:	steatosis hepatach, heipitíteas
<i>Neamhoird fíochán craicinn agus fo-chraiceann:</i>	
An-choitianta:	gríos
Uathúla:	angóma
<i>Neamhoird fíochán mhatánchnámharlaigh agus tacaíochta:</i>	
Coitianta:	laghdú ar dhlús mianraí cnámh ³
Neamhchoitianta:	rabdamalú ¹ , laige matáin ¹
Uathúla:	oistéamalaice (a léirítear mar phian cnámh agus a chuireann go minic le bristeacha) ^{1, 2} , miópaite ¹
<i>Neamhoird duánacha agus fuail:</i>	
Neamhchoitianta:	creatinín méadaithe, feadánpaite duánach cóngarach (lena n-áirítear siondróm Fanconi)
Uathúla:	teip ghéar duánach, teip duánach, neacróis ghéar feadánach, neifritéis (lena n-áirítear nephritis géarmhíochaine scáineach) ² , diaibéiteas feadánpaite insipidus
<i>Neamhoird ghinearálta agus coinníollacha láithreáin riaracháin:</i>	
An-choitianta:	aistéine
Coitianta:	tuirse

¹ D'fhéadfadh an t-imoibriú díobhálach seo tarlú mar thoradh ar feadánpaite duánach cóngarach. Ní mheastar go bhfuil baint chúiseach aige le tenofovir disoproxil in éagmais an choinnill seo.

² Aithníodh an t-imoibriú díobhálach seo trí fhaireachas iar-mhargáíochta ach níor breathnaíodh é i dtrialacha cliniciúla rialaithe randamaithe nó i gclár rochtana leathnaithe tenofovir disoproxil. Measadh an chatagóir minicíochta ó ríomh staitistiúil bunaithe ar líon iomlán na n-othar a nochtadh do tenofovir disoproxil i dtrialacha cliniciúla rialaithe randamaithe agus an clár rochtana leathnaithe (n = 7,319).

³ Measadh minicíocht an fhrithghníomhartha díobhálacha seo bunaithe ar shonraí sábháilteachta a fuarthas ó staidéir chliniciúla éagsúla le TDF in othair HBV-ionfhabhtaithe. Féach freisin rannáin 4.4 agus 5.1.

Cur síos ar fhrithghníomhartha díobhálacha roghnaithe

VEID-1 agus heipitíteas B:

Lagú duánach

De réir mar a d'fhéadfadh Viread a bheith ina chúis le monatóireacht damáiste duánach ar fheidhm duánach moltar (féach roinn 4.4 agus 4.8 *Achoimre ar an bpróifíl sábháilteachta*). Feadánpaite duánach cóngarach réiteach nó feabhsaithe go ginearálta tar éis scor tenofovir disoproxil. Mar sin féin, i roinnt othar, níor réitigh laghdúithe ar imréiteach creatinín go hiomlán in ainneoin scor tenofovir disoproxil. Tá othair atá i mbaol lagú duánach (amhail othair a bhfuil fachtóirí riosca duánach bunlíne acu, ard-ghalar VEID, nó othair a fhaigheann cógais nephrotocsaineacha comhchéimneach) i mbaol níos mó go bhfaighidh siad aisghabháil neamhiomlán ar fheidhm duánach in ainneoin scor tenofovir disoproxil (féach roinn 4.4).

Aigéadóis lachtach

Tuairiscíodh cásanna aigéadóis lachtaigh le tenofovir disoproxil ina n-aonar nó i gcomhar le frith-aisvíreasacha eile. Tá othair a bhfuil fachtóirí réamh-mheasta acu amhail othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu, nó othair a fhaigheann míochainí comhchéimneacha ar eol dóibh aigéadóis lachtach a spreagadh i mbaol méadaithe go bhfaighidh siad aigéadóis lachtach dian le linn cóireála tenofovir disoproxil, lena n-áirítear torthaí marfacha.

VEID-1:

Paraiméadair mheitibileacha

D'fhéadfadh méachan agus leibhéil lipídí fola agus glúcóis méadú le linn teiripe frith-aisvíreasach (féach roinn 4.4).

Siondróm athghníomhachtú imdhíonachta

In othair atá ionfhabhtaithe le VEID a bhfuil easnamh mór imdhíonachta orthu tráth tionscnaimh CART, d'fhéadfadh imoibriú athlastacha le hionfhabhtuithe faille aisiomptómacha nó iarmharacha teacht chun cinn. Tuairiscíodh neamhoird uath-imdhíonachta (amhail galar Graves agus heipitíteas uath-imdhíonachta) freisin; mar sin féin, tá an t-am tuairiscithe chun tosú níos athraithí agus is féidir leis na himeachtaí seo tarlú go leor míonna tar éis cóireáil a thionscnamh (féach roinn 4.4).

Oistéineacróis

Tuairiscíodh cásanna oistéineacróis, go háirithe in othair a bhfuil fachtóirí riosca aitheanta go ginearálta acu, galar VEID chun cinn nó nochtheadh fad-téarmach do CART. Ní fios cé chomh minic is atá sé seo (féach roinn 4.4).

Heipitéas B:

Géarú heipitéas le linn cóireála

I staidéir le hothair nuicleosíd-saonta, ingearchlónna ALT ar-chóireáil > 10 n-uaire ULN (uasteorainn gnáth) agus > tharla bonnlíne 2 uair i 2.6% d'othair a bhfuil cóireáil tenofovir disoproxilorthu. Bhí am airmheánach ag ingearchlónna ALT chun tús a chur le 8 seachtaine, réitíodh iad le cóireáil leanúnach, agus, i bhformhór na gcásanna, bhí baint acu le $\geq 2 \log_{10}$ cóip / laghdú ml ar ualach víreasach a tháinig roimh an ingearchlón ALT nó a bhí i gcomhthráth leis. Moltar monatóireacht thréimhsiúil ar fheidhm hepatic le linn cóireála (féach roinn 4.4).

Géarú heipitéas tar éis deireadh a chur le cóireáil

In othair ionfhabhtaithe HBV, tharla fianaise chliniciúil agus saotharlainne ar ghéarú heipitéas tar éis deireadh a chur le teiripe HBV (féach roinn 4.4).

Daonra péidiatrach

VEID-1

Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha bunaithe ar dhá thriail randamaithe (staidéir GS-US-104-0321 agus GS-US-104-0352) in 184 othar péidiatraiceach ionfhabhtaithe le VEID- (idir 2 go < 18 mbliana d'aois) a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil (n = nó plaicéabó/comparadóir gníomhach (n = 91) i gcomhar le gníomhairí frith-aisvíreasach eile ar feadh 48 seachtaine (féach roinn 5.1). Bhí na fhrithghníomhartha díobhálacha a breathnaíodh in othair phéidiatraiceacha a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil comhsheasmhach leo siúd a breathnaíodh i staidéir chliniciúla ar tenofovir disoproxil i ndaoine fásta (féach cuid 4.8 *Achoimre táblaithe ar fhrithghníomhartha díobhálacha* agus 5.1).

Tuairiscíodh laghduithe ar BMD in othair phéidiatraiceacha. In ógánaigh ionfhabhtaithe VEID-1, bhí na scóir BMD-Z a breathnaíodh in ábhair a fuair tenofovir disoproxil níos ísle ná iad siúd a breathnaíodh in ábhair a fuair phlaicéabó. I leanaí ionfhabhtaithe VEID-1, bhí na scóir BMD-Z a breathnaíodh in ábhair a d'aistrigh go tenofovir disoproxil níos ísle ná iad siúd a breathnaíodh in ábhair a d'fhan ar a réimeas le-stavudine nó zidovudine iontú (féach roinn 4.4 agus 5.1).

I staidéar GS-US-104-0352, 8 as 89 othar péidiatraiceach (9.0%) faoi lé tenofovir disoproxil (nochtheadh disoproxil airmheán tenofovir 331 seachtaine) scor drugaí staidéir mar gheall ar imeachtaí díobhálacha duánach. Bhí torthaí saotharlainne ag cúig ábhar (5.6%) a bhí comhsheasmhach go cliniúil le feadánpaite duánach cóngarach, agus scoir 4 acu teiripe tenofovir disoproxil. Bhí luachanna ráta scagacháin glomarúlach measta (GFR) ag seacht n-othar idir 70 agus 90 mL/min/1.73 m². Ina measc, bhí laghdú suntasach cliniúil ar GFR measta ag 3 othar a d'fheabhsaigh tar éis deireadh a chur le tenofovir disoproxil.

Heipitéas ainsealach B

Tá measúnú ar fhrithghníomhartha díobhálacha bunaithe ar staidéar randamach (Staidéar GS-US-174-0115) i 106 othar ógánach (12 go < 18 mbliana d'aois) le heipitéas ainsealach B ag fáil cóireála le tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) nó phlaicéabó (n = 54) ar feadh 72 seachtaine agus ar staidéar randamach (Staidéar GS-US-174-0144) i 89 othar le heipitéas ainsealach B (2 go < 12 bliana d'aois) ag fáil cóireála le tenofovir disoproxil (n = 60) nó phlaicéabó (n = 29) ar feadh 48 seachtaine. Bhí na fhrithghníomhartha díobhálacha a breathnaíodh in othair phéidiatraiceacha a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil comhsheasmhach leo siúd a breathnaíodh i staidéir chliniciúla ar tenofovir disoproxil i ndaoine fásta (féach cuid 4.8 *Achoimre táblaithe ar fhrithghníomhartha díobhálacha* agus 5.1).

Breathnaíodh laghduithe ar BMD in othair phéidiatraiceacha ionfhabhtaithe HBV 2 go < 18 mbliana d'aois. Bhí na Z-scóiranna BMD a breathnaíodh in ábhair a fuair tenofovir disoproxil níos ísle ná iad siúd a breathnaíodh in ábhair a fuair phlaicéabó (féach roinn 4.4 agus 5.1).

Daonra(i) speisialta eile

Daoine scothaosta

Ní dhearnadh staidéar ar Tenofovir disoproxil in othair os cionn 65 bliain d'aois. Is mó an seans go mbeidh feidhm duánach laghdaithe ag othair scothaosta, mar sin ba chóir a bheith cúramach agus othair scothaosta á gcóireáil le tenofovir disoproxil (féach cuid 4.4).

Othair a bhfuil lagú duánach orthu

Ós rud é gur féidir le tenofovir disoproxil a bheith ina chúis le tocsaineacht duánach, moltar dlúthfhairéachán a dhéanamh ar fheidhm duánach in othair aosacha a bhfuil lagú duánach acu a bhfuil cóireáil orthu le Viread (féach cuid 4.2, 4.4 agus 5.2). Ní mholtar tenofovir disoproxil a úsáid in othair phéidiatraiceacha a bhfuil lagú duánach orthu (féach roinn 4.2 agus 4.4).

Tuairisciú ar fhrithghníomhartha díobhálacha amhrasta

Tá sé tábhachtach frithghníomhartha díobhálacha amhrasta a thuairisciú tar éis údarú an táirge íocshláinte. Is féidir faireachán leanúnach a dhéanamh ar chothromaíocht sochair/riosca an táirge íocshláinte dá bharr. Iarrtar ar ghairmithe cúraim sláinte aon fhrithghníomhartha díobhálacha amhrasta a thuairisciú tríd an gcóras náisiúnta tuairiscithe atá luaite in Aguisín V.

4.9 Ródháileog

Comharthaí

Má tharlaíonn ródháileog ní mór monatóireacht a dhéanamh ar an othar le haghaidh fianaise ar thocsaineacht (féach roinn 4.8 agus 5.3), agus cóireáil thacúil chaighdeánach a chur i bhfeidhm de réir mar is gá.

Bainistíocht

Is féidir Tenofovir a bhaint trí haema-scagdhealaithe; Is é an t-imréiteach haema-scagdhealaithe airmheánach de tenofovir ná 134 ml / min. Ní fios an féidir tenofovir a bhaint trí scagdhealú peireatóinéim.

5. AIRÍONNA CÓGASEOLAÍOCHA

5.1 Airíonna cógasdinimiciúla

Grúpa Cógastheiripeach: Ais-víreaseach le haghaidh úsáid chórasach; núicléisíd agus núicléitíd coscairí tras-scriptáis droim ar ais, cód ATC: J05AF07

Sásra gníomhaíochta agus éifeachtaí cógasdinimiciúla

Is é tenofovir disoproxil fumarate salann fúmaráite an pródruga tenofovir disoproxil. Déantar tenofovir disoproxil a ionsú agus a thiontú go dtí an tsubstaint ghníomhach tenofovir, ar analógach monafosfáit núicléisíd (núicléitíd) é. Déantar Tenofovir a thiontú ansin go dtí an meitibilít ghníomhach, défhosfáit tenofovir, críoctóir slabhra obligate, trí einsímí ceallacha a chuirtear in iúl go bunúsach. Tá leathré ioncheallach de 10 n-uair an chloig ag défhosfáit Tenofovir i ngníomh agus 50 uair an chloig i gcealla monanúicléach fola imeallacha (PBMCanna). Cuireann défhosfáit tenofovir bac ar tras-scriptáis droim ar ais VEID-1 agus an polaiméaráis HBV trí chomórtas ceangailteach díreach leis an tsubstáit nádúrtha deocsairbonucleotide agus, tar éis é a ionchorprú i DNA, trí fhoirceannadh slabhra DNA. Is inhibitor lag de pholaiméiréisí ceallacha α , β , agus γ é diphosphate tenofovir. Ag tiúchan suas le 300 mol/l, níor léirigh tenofovir aon éifeacht ar shintéisíú DNA miteachondrial nó ar tháirgeadh aigéid lachtaigh i dtástálacha in vitro.

Sonraí a bhaineann le HIV

Gníomhaíocht fhrithvíreasach VEID in vitro: Is é an tiúchan tenofovir atá ag teastáil le haghaidh cosc 50% (EC₅₀) den chineál fiáin saotharlainne VEID-1_{III}B ná 1-6 μ mol/l i línte cille limfóideach agus 1.1 μ mol/l i gcoinne fochineál príomhúil VEID-1 aonraíonn B i PBMCanna. Tá Tenofovir ghníomhach freisin i gcoinne fochineálacha VEID-1A, C, D, E, F, G, agus O agus i gcoinne VEID_{BaL} i gcealla

monaicit/macrafagach príomhúla. Léiríonn Tenofovir gníomhaíocht *in vitro* i gcoinne VEID-2, le EC₅₀ de 4.9 μmol/l i gcealla MT-4.

Friotaíocht: Roghnaíodh cineálacha VEID-1 a bhfuil claonadh laghdaithe acu i leith tenofovir agus sóchán K65R in tras-scriptáis droim ar ais *in vitro* agus i roinnt othar (féach Éifeachtúlacht agus sábháilteacht chliniciúil). Ba cheart tenofovir disoproxil a sheachaint in othair a bhfuil taithí frith-aisvíreasach acu a bhfuil tréithchineálacha acu a chothaíonn an sóchán K65R (féach cuid 4.4). Ina theannta sin, roghnaigh tenofovir ionadú K70E in tras-scriptáis droim ar ais VEID-1 agus bíonn soghabhálacht laghdaithe ag leibhéal íseal i leith tenofovir mar thoradh air.

Tá measúnú déanta ag staidéir chliniciúla in othair a bhfuil taithí acu ar chóireáil-ar ghníomhaíocht frith-VEID de tenofovir disoproxil 245 mg i gcoinne tréithchineálacha de VEID-1 a bhfuil frithsheasmhacht in aghaidh coscairí núicléasíde acu. Tugann na torthaí le fios gur léirigh othair a léirigh VEID 3 nó níos mó sóchán a bhaineann le thymidine-analóg (TAManna) lena n-áirítear an sóchán droim ar ais transcriptase M41L nó L210W freagra laghdaithe ar theiripe tenofovir disoproxil 245 mg.

Éifeachtúlacht chliniciúil agus sábháilteacht

Léiríodh éifeachtaí tenofovir disoproxil ar dhaoine fásta a bhfuil taithí- acu ar chóireáil- agus ar dhaoine a bhfuil ionfhabhtú VEID-1 naí orthu i dtrialacha 48 seachtaine agus 144 seachtaine, faoi seach.

I staidéar GS-99-907, cuireadh cóireáil ar 550 othar fásta a raibh taithí acu ar chóireáil-le phlaicéabó nó le tenofovir disoproxil 245 mg ar feadh 24 seachtaine. Ba é meánáireamh bunlíne na gceall CD4 ná 427 ceall/mm³, ba é an meán-phlasma bunlíne VEID-1 RNA ná 3.4 log₁₀ cóip/ml (bhí ualach víreasach < 5,000 cóip/ml) ag 78% d'othair agus b'ionann an mheántréimhse de chóireáil VEID roimhe seo. bhí 5.4 bliana. Léirigh anailís bhunlíne ghéinitíopach ar aonrúcháin VEID ó 253 othar go raibh sócháin friotaíochta VEID-1 ag 94% de na hothair a bhain le coscairí tras-scríbhíne droim ar ais núicléisíd, bhí sócháin ag 58% a bhain le coscairí próitéis agus bhí sócháin ag 48% a bhain le coscairí tras-scríbhinnáis droim ar ais neamhnúicléasíde.

Ag seachtain 24 ba é an meánathrú ualaithe ó thaobh ama ón mbonnlíne i log₁₀ plasma leibhéil VEID-1 RNA (DAVG₂₄) ná -0.03 log₁₀ cóipeanna/ml agus -0.61 log₁₀ cóipeanna/ml do na faighteoirí phlaicéabó agus tenofovir disoproxil 245 mg (p < 0.0001). Chonacthas difríocht shuntasach staitistiúil i bhfabhar tenofovir disoproxil 245 mg sa mheánathrú ualaithe ó thaobh ama ón mbunlíne ag seachtain 24 (DAVG₂₄) le haghaidh comhaireamh CD4 (+13 cealla/mm³ le haghaidh tenofovir disoproxil 245 mg i gcoinne -11 cealla/mm³ le haghaidh phlaicéabó, p-luach = 0.0008). Bhí an freagra antiviral ar tenofovir disoproxil marthanach trí 48 seachtaine (DAVG₄₈ bhí -0.57 log₁₀ cóipeanna/ml, bhí céatadán na n-othar le VEID-1 RNA faoi bhun 400 nó 50 cóip/ml cothrom le 41% agus 18 % faoi seach). D'fhorbair ochtar (2%) othar cóireáilte tenofovir disoproxil 245 mg an sóchán K65R laistigh den chéad 48 seachtaine.

Rinne an chéim staidéir ghníomhach rialaithe dall-dúbailte, GS-99-903, 144- seachtaine, measúnú ar éifeachtúlacht agus sábháilteacht tenofovir disoproxil 245 mg i gcoinne stavudine nuair a úsáidtear é i gcomhcheangal le lamivudine agus efavirenz in othair aosaigh ionfhabhtaithe le VEID-1 saonta chuig teiripe frith-aisvíreasach. Ba é meánáireamh bunlíne na gceall CD4 ná 279 ceall/mm³, b'ionann an meán-phlasma bunlíne VEID- RNA agus 4.91 cóipeanna log₁₀ /ml, bhí ionfhabhtú Siomptómach VEID-1 ag 19% d'othair agus bhí SEIF ag 18%. Rinneadh othair a shrathú trí chomhaireamh bunlíne VEID-1 RNA agus CD4. Bhí ualaí víreasacha bunlíne ag daichead-trí faoin gcéad d'othair > 100,000 cóip/ml agus bhí comhaireamh cealla CD4 < 200 ceall/ml ag 39%.

Le hintinn anailís a chóireáil (sonraí in easnamh agus aistriú i dteiripe frith-aisvíreasach (ART) a mheastar mar theip), ba é 80% agus 76% faoi seach líon na n-othar a raibh VEID-1 RNA orthu ná 400 cóip/ml agus 50 cóip/ml ag 48 seachtaine den chóireáil. sa lámh tenofovir disoproxil 245 mg, i gcomparáid le 84% agus 80% sa lámh stavudine. Ag 144 seachtaine, bhí comhréir na n-othar le VEID-1 RNA faoi bhun 400 cóip/ml agus 50 cóip/ml 71% agus 68% faoi seach sa lámh tenofovir disoproxil 245 mg, i gcomparáid le 64% agus 63% sa lámh stavudine.

Bhí an meánathrú ón mbunlíne le haghaidh comhaireamh VEID-1 RNA agus CD4 ag 48 seachtaine de chóireáil comhchosúil sa dá ghrúpa cóireála (-3.09 agus -3.09 $\log_{10}$ cóipeanna/ml; +169 agus 167 cealla/mm³ sna grúpaí tenofovir disoproxil 245 mg agus stavudine, faoi seach). Ag 144 seachtaine cóireála, d'fhan an meánathrú ón mbunlíne comhchosúil sa dá ghrúpa cóireála (-3.07 agus -3.03 cóipeanna $\log_{10}$ /ml; +263 agus +283 cealla/mm³ sna grúpaí tenofovir disoproxil 245 mg agus stavudine, faoi seach). Chonacthas freagairt chomhsheasmhach ar chóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg beag beann ar chomhaireamh bunlíne VEID-1 RNA agus CD4.

Tharla an sóchán K65R i gcéatadán beagán níos airde d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil ná sa ghrúpa rialaithe gníomhach (2.7% i gcomparáid le 0.7%). Tháinig frithsheasmhacht Efavirenz nó lamivudine roimh nó comhtharlú le forbairt K65R i ngach cás. Bhí VEID ag ocht n-othar a léirigh K65R sa ghéag tenofovir disoproxil 245 mg, tharla 7 gcinn díobh seo le linn na chéad 48 seachtaine den chóireáil agus an ceann deireanach le linn na seachtaine 96. Níor tugadh faoi deara aon fhorbairt eile K65R go dtí seachtain 144. D'fhorbair othar amháin sa ghéag tenofovir disoproxil ionadú K70E sa víreas. Ó na hanailísí géinitíopacha agus feinitíopacha araon, ní raibh aon fhianaise ar bhealaí eile friotaíochta in aghaidh tenofovir.

Sonraí a bhaineann le HBV

Gníomhaíocht frithvíreasach HBV in vitro: Rinneadh measúnú ar ghníomhaíocht frithvíreasach *in vitro* tenofovir in aghaidh HBV sa líne chill HepG2 2.2.15. Bhí na luachanna EC₅₀ do tenofovir sa raon 0.14 go 1.5 μ mol/l, le luachanna CC₅₀ (tiúchan cíteatocsaineachta 50%) > 100 μ mol/l.

Friotaíocht: Níor sainaithníodh aon sócháin HBV a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil (féach Éifeachtúlacht agus sábháilteacht chliniciúil). I dtástálacha cille-bhunaithe, léirigh tréithchineálacha HBV a léirigh na sócháin rtV173L, rtL180M, agus rtM204I/V a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh lamivudine agus telbivudine go raibh claonadh i leith tenofovir idir 0.7- agus 3.4-huaire níos mó ná víreas de chineál fiáin. Léirigh tréithchineálacha HBV a léirigh na sócháin rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V agus rtM250V a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh entecavir so-ghabhálacht i leith tenofovir idir 0.6- agus 6.9-huaire níos mó ná an víreas fiáin. Léirigh tréithchineálacha HBV a léirigh na sócháin friotaíochta-bhaineann le adefovir rtA181V agus rtN236T go raibh siad so-ghabhálach i leith tenofovir idir 2.9- agus 10- huaire níos mó ná an víreas fiáin. D'fhan víris ina raibh an sóchán rtA181T so-ghabhálach do tenofovir le luachanna EC₅₀ 1.5-huaire níos mó ná an víreas fiáin.

Éifeachtúlacht chliniciúil agus sábháilteacht

Tá léiriú tairbhí tenofovir disoproxil i ngalar cúitithe agus díchúitithe bunaithe ar fhreagraí víreolaíocha, bithcheimiceacha agus séireolaíocha i ndaoine fásta a bhfuil HBeAg dearfach agus HBeAg diúltach heipitíteas ainsealach B acu. I measc na n-othar cóireáilte bhí iad siúd a bhí cóireáil-saonta, a raibh taithí acu ar lamivudine, a raibh taithí acu ar adefovir dipivoxil agus othair a raibh sócháin friotaíochta lamivudine agus/nó adefovir dipivoxil orthu ag bunlíne. Léiríodh sochar freisin bunaithe ar fhreagraí histeolaíocha in othair chúitithe.

Taithí in othair a bhfuil galar ae cúitithe orthu ag 48 seachtaine (staidéir GS-US-174-0102 and GS-US-174-0103)

Léirítear torthaí 48 seachtaine ó dhá staidéar randamacha, céim 3 dall-dúbailte a dhéanann comparáid idir tenofovir disoproxil agus adefovir dipivoxil in othair aosacha a bhfuil galar ae cúitithe orthu i dTábla 4 thíos. Rinneadh staidéar GS-US-174-0103 in 266 othar HBeAg dhearfach (randamach agus cóireáilte) agus rinneadh staidéar GS-US-174-0102 in 375 othar (randamach agus cóireáilte) diúltach do HBeAg agus dearfach do HBeAb.

Sa dá staidéar seo bhí tenofovir disoproxil i bhfad níos fearr ná adefovir dipivoxil le haghaidh críochphointe éifeachtúlachta príomhúla na freagartha iomlán (sainmhínithe mar leibhéil HBV DNA < 400 cóip/ml agus feabhsú scóir necro-athlastach Knodell de 2 pointe ar a laghad gan dul in olcas i fiobróis Knodell). Bhain cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg freisin le cion i bhfad níos mó othar a raibh cóipeanna HBV DNA < 400 /ml orthu, i gcomparáid le cóireáil adefovir dipivoxil 10 mg. Bhain an dá chóireáil torthaí comhchosúla amach maidir le freagairt histeolaíoch (sainithe mar fheabhsú

scóir necro-athlastach Knodell de 2 pointe ar a laghad gan dul in olcas i fíobróis Knodell) ag seachtain 48 (féach Tábla 4 thíos).

I staidéar GS-US-174-0103 bhí céatadán i bhfad níos mó othar sa ghrúpa tenofovir disoproxil ná sa ghrúpa adefovir dipivoxil tar éis ALT a normalú agus caillteanas HBsAg bainte amach acu ag seachtain 48 (féach Tábla 4 thíos).

Tábla 4: Paraiméadair éifeachtúlachta in othair chúitithe HBeAg diúltach agus HBeAg dearfach ag seachtain 48

Paraiméadar	Staidéar 174-0102 (HBeAg diúltach)		Staidéar 174-0103 (HBeAg dearfach)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Comhlíonta freagairt (%)^a	71*	49.	67*	12.
Histeolaíocht Freagra histeolaíochta(%) ^b	72.	69.	74.	68.
Laghú airmheánach HBV DNA ón mbunlíne ^c (log ₁₀ cóipeanna/ml)	-4.7*	-4.0.	-6.4*	-3.7.
HBV DNA (%) < 400 cóipeanna/ml (< 69 IU/ml)	93*	63.	76*	13.
ALT (%) Normalaithe ALT ^d	76.	77.	68*	54.
Séireolaíocht (%) HBeAg caillteanas/seirithiontú	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg caillteanas/seirithiontú	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-luach i gcoinne adefovir dipivoxil < 0.05.

^a Freagra iomlán a shainmhínítear mar leibhéil DNA HBV < 400 cóip / ml agus feabhsú scór necro-athleastaigh Knodell de 2 phointe ar a laghad gan dul in olcas i fíobróis Knodell.

^b Feabhsú scór necro-athlastach Knodell de 2 phointe ar a laghad gan dul in olcas i bhfíobróis Knodell.

^c Ní léiríonn an t-athrú airmheánach ó bhunlíne HBV DNA ach an difríocht idir bunlíne HBV DNA agus teorainn braite (LOD) na measúnachta.

^d Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar normalú ALT ach othair le ALT os cionn ULN ag an mbunlíne.

n/a = Ní bhaineann le hábhar.

Bhain Tenofovir disoproxil le cion i bhfad níos mó othar le HBV DNA do-bhraite (< 169 cóipeanna/ml [< 29 IU/ml]); teorainn chainníochtaithe mheasúnacht HBV Roche Cobas Taqman), i gcomparáid le adefovir dipivoxil (staidéar GS-US-174-0102; 91%, 56% and staidéar GS-US-174-0103; 69%, 9%), faoi seach.

Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil inchomparáide in othair núicléisíd-saonta (n = 51) agus núicléisíd-saonta (n = 375) agus in othair le gnáth-ALT (n = 21) agus ALT neamhghnácha (n = 405) ag bunlíne nuair a bhí staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103. comhcheangailte. Cuireadh cóireáil le lamivudine roimhe seo ag daichead-naoi de na 51 othar a raibh taithí acu ar -núicléasíde. D'éirigh le seachtó-trí faoin gcéad de na hothair a raibh taithí acu ar núicléasíd-agus 69% d'othair núicléasaigh-saonta freagairt iomlán ar chóireáil; Bhain 90% de na hothair a raibh taithí acu ar núicléasíd-agus 88% d'othair núicléasaigh-naí amach cosc HBV DNA < 400 cóip/ml. Bhain gach othar le gnáth-ALT ag an mbunlíne agus 88% d'othair le ALT neamhghnácha ag an mbunlíne cosc HBV DNA < 400 cóip/ml.

Taithí níos faide ná 48 seachtaine i staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103

I staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103, tar éis cóireáil dall-dúbailte a fháil ar feadh 48 seachtaine (ceachtar tenofovir disoproxil 245 mg nó adefovir dipivoxil 10 mg), rolladh othair anonn gan aon bhriseadh ar chóireáil chuig lipéad-oscail tenofovir disoproxil. I staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103, lean 77% agus 61% d'othair sa staidéar go 384 seachtaine, faoi seach. Ag seachtainí 96, 144, 192, 240, 288 agus 384, coinníodh cosc víreasach, freagairtí bithcheimiceacha agus séireolaíocha le cóireáil leanúnach díoproxil tenofovir (féach Táblaí 5 agus 6 thíos).

Tábla 5: Paraiméadair éifeachtúlachta in othair chúitithe HBeAg diúltach le linn na seachtaine 96, 144, 192, 240, 288 agus 384 cóireáil lipéad-oscailte

Paraiméadar ^a	Staidéar 174-0102 (HBeAg diúltach)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Seachtain	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 cóipeanna/ml (< 69 IU/ml)	90.	87.	84.	83.	80.	74.	89.	88.	87.	84.	84.	76.
ALT (%) Normalaithe ALT ^d	72.	73.	67.	70.	68.	64.	68.	70.	77.	76.	74.	69.
Séireolaíocht (%) HBeAg caillteanas/ serotiontú	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 caillteanas/ serotiontú	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 Bunaithe ar algartam Meastóireachta Fadtéarmach (Anailís LTE) - Tá othair a scoir den staidéar ag am ar bith roimh sheachtain 384 mar gheall ar chríochoimeáil sainithe prótacail, chomh maith leo siúd a chríochnaigh seachtain 384, san áireamh san ainmneoir.

^b 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dúbailte-dall agus lipéad-oscailte 48 seachtaine ina dhiaidh.

^c 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 48 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^d Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar normalú ALT ach othair le ALT os cionn ULN ag an mbunlíne.

^e 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine le lipéad-oscailte.

^f 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^g 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^h 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

ⁱ 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 192 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^j 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 192 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^k D'éirigh othar amháin sa ghrúpa seo HBsAg diúltach den chéad uair ag an gcuart 240 seachtaine agus bhí sé ar siúl sa staidéar tráth an scoite sonraí. Mar sin féin, deimhníodh caillteanas HBsAg an ábhair ag an gcuart ina dhiaidh sin.

^l 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 240 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^m 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 240 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

ⁿ Is éard atá sna figiúirí a chuirtear i láthair ná céatadáin charnacha bunaithe ar anailís Kaplan Meier gan sonraí a bailíodh tar éis emtricitabine a chur le lipéad -oscailte tenofovir disoproxil (KM-tenofovir disoproxil) a áireamh.

^o 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte.

^p 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

n/a = Ní bhaineann le hábhar.

Tábla 6: Paraiméadair éifeachtúlachta in othair chúitithe HBeAg dearfach le linn na seachtaine 96, 144, 192, 240, 288 agus 384 cóireáil lipéad-oscailte

	Staidéar 174-0103 (HBeAg dearfach)											
Paraiméadar ^a	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Seachtain	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 cóipeanna/ml (< 69 IU/ml)	76.	72.	68.	64.	61.	56.	74.	71.	72.	66.	65.	61.
ALT (%) Normalaithe ALT ^d	60.	55.	56.	46.	47.	47.	65.	61.	59.	56.	57.	56.
Séireolaíocht (%)												
HBsAg caillteanas/ serotiontú	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 caillteanas/ serotiontú	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 Bunaithe ar algartam Meastóireachta Fadtéarmach (Anailís LTE) - Tá othair a scoir den staidéar ag am ar bith roimh sheachtain 384 mar gheall ar chríochoimeáil sainithe prótacail, chomh maith leo siúd a chríochnaigh seachtain 384, san áireamh san ainmneoir.

^b 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dúbailte-dall agus lipéad-oscailte 48 seachtaine ina dhiaidh.

^c 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 48 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^d Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar normalú ALT ach othair le ALT os cionn ULN ag an mbunlíne.

^e 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine le lipéad-oscailte.

^f 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 96 seachtaine lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^g Is éard atá sna figiúirí a chuirtear i láthair ná céatadáin charnacha bunaithe ar anailís Kaplan Meier lena n-áirítear sonraí a bailíodh tar éis emtricitabine a chur le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil (KM-ITT).

^h 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte.

ⁱ 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 144 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^j 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus 192 seachtaine le lipéad-oscailte.

^k 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 192 seachtaine lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^l Is éard atá sna figiúirí a chuirtear i láthair ná céatadáin charnacha bunaithe ar anailís Kaplan Meier gan sonraí a bailíodh tar éis emtricitabine a chur le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil (KM-tenofovir disoproxil) a áireamh.

^m 48 seachtaine de tenofovir disoproxil dall-dúbailte agus lipéad-oscailte 240 seachtaine ina dhiaidh.

ⁿ 48 seachtaine de adefovir dipivoxil dall-dúbailte agus 240 seachtaine lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

^o 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte.

^p 48 seachtaine de dipivoxil adefovir dall-dúbailte agus 336 seachtaine le lipéad-oscailte tenofovir disoproxil.

Bhí sonraí bonnlíne péireáilte agus sonraí bithóipse ae seachtaine 240 ar fáil d'othair 331/489 a d'fhan i staidéir GS-US-174-0102 agus GS-US-174-0103 ag seachtain 240 (féach Tábla 7 thíos). Ní raibh aon athrú nó feabhas ar fhiobróis ag nócha a cúig faoin gcéad (225/237) d'othair gan cirrhosis ag an mbunlíne agus 99% (93/94) d'othair a raibh cirrhosis ag an mbunlíne orthu (scór fiobróis Ishak). As na 94 othar a raibh cirrhosis orthu ag an mbunlíne (scór fiobróis Ishak: 5-6), ní raibh aon athrú ar scór fiobróis Ishak ag 26% (24) agus d'fhulaing 72% (68) cúlchéimniú cirrhosis faoi sheachtain 240 le laghdú ar scór fiobróis Ishak. ar a laghad 2 pointe.

Tábla 7: Freagra histeolaíoch (%) in ábhair chúitithe HBeAg diúltach agus HBeAg dearfach ag seachtain 240 i gcomparáid leis an mbunlíne

	Staidéar 174-0102 □ (HBeAg diúltach)		Staidéar 174-0103 □ (HBeAg dearfach)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Rolladh anonn Adefovir dipivoxil 10 mg go tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Histological response ^{a,b} (%)	88. [130/148]	85. [63/74]	90. [63/70]	92. [36/39]

a Ní chuimsigh an daonra a úsáideadh chun anailís a dhéanamh ar histeolaíocht ach othair a raibh na sonraí bithóipse ae a bhí ar fáil acu (In easnamh = Eisithe) faoi sheachtain 240. Eisiatar freagra tar éis emtricitabine a chur leis (17 ábhar san iomlán sa dá staidéar).

^b Feabhsú scór necro-athlastach Knodell de 2 phointe ar a laghad gan dul in olcas i scór fiobróis Knodell.

^c 48 seachtaine tenofovir disoproxil dall dúbailte agus lipéad oscailte suas le 192 seachtaine ina dhiaidh.

^d 48 seachtain adefovir dipivoxildall dúbailte agus suas le 192 seachtaine lipéad oscailte tenofovir disoproxil.

Taithí in othair le comh-ionfhabhtú VEID agus taithí lamivúdine roimhe seo

I staidéar rialaithe randamach, dall-dúbailte 48-seachtaine, ar tenofovir disoproxil 245 mg in othair aosacha atá comh-fhabhtaithe le VEID-1 agus le heipitíteas B ainsealach a raibh taithí lamivúdine acu roimhe seo (staidéar ACTG 5127), ba iad na meánleibhéil séiream HBV DNA ag bunlíne in othair a ndearnadh randamacht orthu go dtí an ghéag tenofovir ná 9.45 log₁₀ cóipeanna/ml (n = 27). Bhain cóireáil le tenofovir disoproxil 245 mg le meánathrú ar séiream HBV DNA ón mbunlíne, sna hothair a raibh sonraí 48-seachtaine ina leith, de -5.74 log₁₀ cóipeanna/ml (n = 18). Ina theannta sin, bhí gnáth ALT ag 61% d'othair le linn na seachtaine 48.

Taithí in othair a bhfuil macasamhlú víreasach leanúnach acu (staidéar GS-US-174-0106)

Rinneadh éifeachtúlacht agus sábháilteacht tenofovir disoproxil 245 mg nó tenofovir disoproxil 245 mg móide 200 mg emtricitabine a mheas i staidéar randamach, dall-dúbailte (staidéar GS-US-174-0106), in othair HBeAg dearfach agus HBeAg a raibh aosach diúltach acu. víréimeas marthanach (HBV DNA ≥ 1,000 cóip/ml) agus adefovir dipivoxil 10 mg á fháil ar feadh níos mó ná 24 seachtaine. Ag an mbunlíne, rinneadh cóireáil le lamivudine roimhe seo ar 57% d'othair a ndearnadh randamacht orthu go tenofovir disoproxil i gcomparáid le 60% d'othair randamach chuig emtricitabine plus tenofovir disoproxil. Ar an iomlán ag seachtain 24, bhí 66% (35/53) d'othair le HBV DNA < 400 cóip/ml (< 69 IU/ml) i gcomparáid le 69% (36/52) d'othair ar cuireadh cóireáil orthu le emtricitabine móide tenofovir mar thoradh ar chóireáil le tenofovir disoproxil díphróxil (p = 0.672). Ina theannta sin bhí HBV DNA (< 169 cóip/ml [< 29 IU/ml]) do-bhraite ag 55% (29/53) d'othair ar cuireadh cóireáil orthu le tenofovir disoproxil; teorainn chainníochtaithe mheasúnacht HBV Roche Cobas TaqMan) i gcomparáid le 60% (31/52) othar ar cuireadh cóireáil orthu le emtricitabine móide tenofovir disoproxil (p = 0.504). Is deacair comparáidí idir grúpaí cóireála i ndiaidh seachtaine 24 a léirmhíniú ós rud é go raibh an rogha ag imscrúdaitheoirí cóireáil a dhianú chuig emtricitabine lipéad-oscailte móide tenofovir disoproxil. Tá staidéir fhad-téarmacha ar siúl chun tairbhe/riosca bithteiripe le emtricitabine plus tenofovir disoproxil in othair mhona-ionfhabhtaithe HBV a mheas.

Taithí in othair a bhfuil galar ae díchúitithe orthu ag 48 seachtaine (staidéar GS-US-174-0108)

Is éard atá i Staidéar GS-US-174-0108 ná staidéar randamach, dall-dúbailte, rialaithe gníomhach a dhéanann meastóireacht ar shábháilteacht agus ar éifeachtúlacht tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabine móide tenofovir disoproxil (n = 45), agus entecavir (n = 22), in othair a bhfuil galar ae díchúitithe acu. Sa ghéag cóireála tenofovir disoproxil, bhí meánscore CPT de 7.2 ag othair, meánscore HBV DNA de 5.8 log₁₀cóip/ml agus meánscore ALT de 61 U/l ag an mbunlíne. Bhí ar a laghad 6 mhí de thaithí lamivúdine roimhe seo ag daichead-dó faoin géad (19/45) d'othair, bhí taithí adefovir dipivudine roimhe seo ag 20% (9/45) d'othair agus bhí lamivudine agus/nó adefovir ag 9 as 45 othar (20%) sócháin friotaíochta dipivoxil ag bunlíne. Cuireadh deireadh leis na críochphointí sábháilteachta comh-bhunaidh mar gheall ar theagmhas díobhálach agus deimhníodh méadú ar séiream creatinine ≥ 0.5 mg/dl nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg/dl.

In othair le scóir CPT ≤ 9 , bhain 74% (29/39) de tenofovir disoproxil, agus 94% (33/35) de ghrúpaí cóireála emtricitabine móide tenofovir disoproxil amach HBV DNA < 400 cóip/ml tar éis 48 seachtaine de chóireáil.

Ar an iomlán, tá na sonraí a fhaightear ón staidéar seo ró-theoranta chun aon chonclúidí cinntitheacha a bhaint amach maidir le comparáid a dhéanamh idir emtricitabine plus tenofovir disoproxil versus tenofovir disoproxil, (féach Tábla 8 thíos).

Tábla 8: Paraiméadair sábháilteachta agus éifeachtúlachta in othair dhíchúitithe ag seachtain 48

Paraiméadar	Staidéar 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg nó 1 mg) n = 22
Teip infhulaingteachta (scor buan den druga staidéir mar gheall ar AE a tháinig chun cinn le cóireáil) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Méadú deimhnithe ar creatínín séiream ≥ 0.5 mg/dl ón mbunlíne nó fosfáit séiream deimhnithe de < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 cóipeanna/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Gnáth ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 laghdú pointe ar CPT ón mbunlíne n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Athrú meánach ón mbunlíne sa scór CPT	-0.8.	-0.9.	-1.3.
Athrú meánach ón mbunlíne sa scór MELD	-1.8.	-2.3.	-2.6.

^a p-luach ag déanamh comparáide idir na lámha comhcheangailte-tenofovir ina bhfuil an lámh *in aghaidh* an ghéag entecavir = 0.622,

^b p-luach ag déanamh comparáide idir na lámha comhcheangailte-tenofovir ina bhfuil an lámh *in aghaidh* an ghéag entecavir = 1.000.

Taithí níos faide ná 48 seachtaine i staidéar GS-US-174-0108

Ag baint úsáide as anailís neamhchríochnaitheach/lasc = teip, bhain 50% (21/42) de na hábhair a fuair tenofovir disoproxil, 76% (28/37) de na hábhair a fhaigheann emtricitabine móide tenofovir disoproxil agus 52% (11/21) de na hábhair a fuair entecavir HBV DNA < 400 cóip/ml ag seachtain 168.

Taithí in othair a bhfuil HBV lamivudine-frithsheasmhach orthu ag 240 seachtaine (staidéar GS-US-174-0121)

Rinneadh éifeachtúlacht agus sábháilteacht 245 mg tenofovir disoproxil a mheas i staidéar randamach, dall-dúbailte (GS-US-174-0121) in othair HBeAg dearfach agus HBeAg diúltach (n = 280) a bhfuil galar ae cúitithe orthu, víremia (HBV DNA $\geq 1,000$ IU/ml), agus fianaise ghéinitópach ar fhriotaíocht lamivúdine (rtM204I/V +/- rtL180M). Ní raibh sócháin friotaíochta bainteach le adefovir ag bunlíne ach ag cúigear. Rinneadh céad daichead a haon agus 139 ábhar aosach a randamach chuig lámh cóireála tenofovir disoproxil agus emtricitabine móide tenofovir disoproxil, faoi seach. Bhí déimeagrafaic bhunlíne comhchosúil idir an dá ghéag cóireála: Ag an mbunlíne, bhí 52.5% de na hábhair HBeAg diúltach, bhí 47.5% HBeAg dearfach, b'ionann meánleibhéal HBV DNA agus 6.5 log₁₀ cóipeanna/ml, agus ba é an meánleibhéal ALT ná 79 U/l, faoi seach.

Tar éis 240 seachtaine de chóireáil, bhí HBV DNA < 400 cóip/ml ag 117 de 141 ábhar (83%) a rinne randamach go tenofovir disoproxil, agus bhí normalú ALT ag 51 ábhar as 79 (65%). Tar éis 240 seachtaine de chóireáil le emtricitabine móide tenofovir disoproxil, bhí HBV DNA < 400 cóip/ml ag 115 ábhar as 139 (83%), agus bhí normalú ALT ag 59 ábhar as 83 (71%). I measc na n-ábhar HBeAg dearfach a randamacháidh go tenofovir disoproxil, bhí caillteanas HBeAg i 16 de 65 ábhar (25%), agus bhain 8 de 65 ábhar (12%) sero-chomhshó frith-HBe le seachtain 240. Sna hábhair HBeAg dearfach a randamacháidh go emtricitabine móide tenofovir disoproxil, bhain 13 ábhar as 68 (19%) caillteanas HBeAg, agus bhain 7 ábhar as 68 ábhar (10%) sero-chomhshó frith-HBe le seachtain 240. Bhain dhá ábhar randamach go tenofovir disoproxil caillteanas HBsAg faoi Sheachtain 240, ach níor bhain siad séireathiontú go frith-HBanna. Bhain cúig ábhar randamach chuig emtricitabine móide tenofovir disoproxil caillteanas HBsAg, agus d'fhulaing 2 de na 5 ábhar seo séireathiontú go frith-HBanna.

Friotaíocht chliniciúil

Rinne ceithre chéad fiche sé othar HBeAg diúltach (GS-US-174-0102, n = 250) agus HBeAg dearfach (GS-US-174-0103, n = 176) randamach ar dtús chuig cóireáil dall-dúbailte tenofovir déphroxil agus ansin aistrigh siad go dtí lipéad-oscailte rinneadh measúnú ar chóireáil tenofovir disoproxil le haghaidh athruithe géinitíopacha i bpolaiméarais HBV ón mbunlíne. Measúnuithe géinitíopacha a rinneadh ar gach othar le HBV DNA > 400 cóipeanna/ml ag seachtain 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) agus 384 (n = 2) de tenofovir monateiripe disoproxil léirigh nach bhfuil aon sócháin a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil forbartha.

Rinne dhá chéad agus cúig othar déag HBeAg diúltach (GS-US-174-0102, n = 125) agus HBeAg dearfach (GS-US-174-0103, n=90) othair randamach ar dtús chuig cóireáil déipivoxil adefovir dall-dúbailte agus ansin d'athraigh siad go dtí lipéad-oscailte rinneadh cóireáil tenofovir disoproxil le haghaidh athruithe géinitíopacha i HBV polaiméarais ón mbunlíne. Rinneadh meastóireachtaí géinitíopacha ar gach othar a bhfuil HBV DNA > 400 cóip/ml orthu ag seachtain 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) agus 384 (n = 2) de tenofovir monateiripe disoproxil léirigh nach bhfuil aon sócháin a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil forbartha.

I staidéar GS-US-174-0108, fuair 45 othar (lena n-áirítear 9 othar le sócháin friotaíochta lamivudine agus/nó adefovir dipivoxil ag bunlíne) tenofovir disoproxil ar feadh suas le 168 seachtaine. Bhí sonraí géinitíopacha ó bhunlíne péireáilte agus ar aonróa cóireála HBV ar fáil do 6/8 othar le HBV DNA > 400 cóip/ml ag seachtain 48. Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo. Rinneadh anailís ghéinitíopach ar 5 ábhar sa tseachtain postála láimhe tenofovir disoproxil 48. Níor aimsíodh aon ionadaí aimínaigéad a bhaineann le friotaíocht tenofovir disoproxil in aon ábhar.

I staidéar GS-US-174-0121, fuair 141 othar a raibh ionadaí friotaíochta lamivudine acu ag an mbunlíne tenofovir disoproxil ar feadh suas le 240 seachtaine. Le chéile, bhí 4 othar a raibh taithí acu ar eipeasóid viremic (HBV DNA > 400 cóip/ml) ag an bpointe ama deiridh ar tenofovir disoproxil. Ina measc, bhí sonraí seichimh ó bhunlíne péireáilte agus ar aonráidí cóireála HBV ar fáil do 2 as 4 othar. Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo.

I staidéar péidiatraiceach (GS-US-174-0115), fuair 52 othar (lena n-áirítear 6 othar le sócháin friotaíochta lamivudine ag an mbunlíne) tenofovir disoproxil dalláilte ar feadh suas le 72 seachtaine agus ansin d'aistrigh 51/52 othar go tenofovir disoproxil lipéad oscailte (grúpa tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Rinneadh meastóireachtaí géinitíopacha ar gach othar laistigh den ghrúpa seo le HBV DNA > 400 cóipeanna/ml ag seachtain 48 (n = 6), seachtain 72 (n = 5), seachtain 96 (n = 4), seachtain 144 (n = 2), agus seachtain 192 (n = 3). Fuair caoga-ceathair othar (lena n-áirítear 2 othar le sócháin friotaíochta lamivudine ag an mbunlíne) cóireáil phlaiceábó dalláilte ar feadh 72 seachtaine, agus lean 52/54 othar le tenofovir disoproxil (grúpa disoproxil PLB-tenofovir). Rinneadh meastóireachtaí géinitíopacha ar gach othar laistigh den ghrúpa seo le HBV DNA

> 400 cóip/ml ag seachtain 96 (n = 17), seachtain 144 (n = 7), agus seachtain 192 (n = 8). Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo.

I staidéar péidiatraiceach (GS-US-174-0144), bhí sonraí géinitíopacha ó bhunlíne péireáilte agus ar aonráidí cóireála HBV ó othair a fuair tenofovir disoproxil dall ar fáil do 9 n-othar as 10 sa tseachtain 48 a raibh plasma HBV DNA acu > 400 cóipeanna/ mL. Sonraí géineitíopacha ó bhunlíne péireáilte agus ar chóireáil Aonraítear HBV ó othair a d'aistrigh go tenofovir disoproxil lipéad oscailte ó tenofovir disoproxil dalláilte (grúpa TDF-TDF) nó ó phlaicéabó (grúpa PLB-TDF) tar éis 48 seachtaine de chóireáil dalláilte ar a laghad a bheith ar fáil le haghaidh 12 as 16 othar ag an tseachtain 96, 4 as 6 othar sa tseachtain 144 agus 4 othar as 4 sa tseachtain 192 a raibh plasma HBV DNA acu > 400 cóip/ml. Níor sainaithníodh aon ionadú aimínaigéad a bhaineann le frithsheasmhacht in aghaidh tenofovir disoproxil sna haonáin seo faoi sheachtainí 48, 96, 144 nó 192.

Daonra péidiatrach

VEID-1: I staidéar GS-US-104-0321, cuireadh cóireáil ar 87 VEID-1 othar a raibh taithí acu ar-chóireáil 12 go < 18 bliain d'aois le tenofovir disoproxil (n = 45) nó phlaicéabó (n = 42) i gcomhar le córas cúlra optamaithe (OBR) ar feadh 48 seachtaine. Mar gheall ar theorainneacha an staidéir, níor léiríodh tairbhe tenofovir disoproxil thar phlaicéabó bunaithe ar leibhéil plasma VEID-1 RNA ag seachtain 24. Mar sin féin, táthar ag súil le sochar don daonra ógánach bunaithe ar eachtarshuíomh sonraí aosach agus sonraí cógaschinéiteacha comparáideacha (féach cuid 5.2).

In othair a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil nó phlaicéabó, ba é -1.004 agus -0.809 an meánscore don dromlach lumbach BMD Z-, agus ba é an meánscore BMD -corp – -0.866 agus -0.584, faoi seach, ag an mbunlíne. Ba iad na meánathruithe ag seachtain 48 (deireadh na céime dall-dúbailte) ná -0.215 agus -0.165 i score BMD Z an dromlach lumbach, agus -0.254 agus -0.179 i score iomlán coirp BMD Z-do na grúpaí tenofovir disoproxil agus phlaicéabó, faoi seach. Bhí an meánráta gnóthachain BMD níos lú sa ghrúpa tenofovir disoproxil i gcomparáid leis an ngrúpa phlaicéabó. Ag seachtain 48, bhí caillteanas suntasach BMD spine lumbar ag seisear ógánach sa ghrúpa tenofovir disoproxil agus ógánach amháin sa ghrúpa phlaicéabó (arna shainmhíniú mar chaillteanas > 4%). I measc 28 othar a fuair 96 seachtaine de chóireáil le tenofovir disoproxil, tháinig laghdú ar scóir BMD Z--0.341 don dromlach lumbach agus -0.458 don chorp iomlán.

I staidéar GS-US-104-0352, rinneadh randamacht ar 97 othar a raibh taithí acu ar chóireáil 2 go < 12 bliana d'aois le cosc cobhsaí, víreolaíoch ar réimeanna ina bhfuil stavudine nó zidovudine chun an réimeas tenofovir disoproxil (n = 48) a chur in ionad stavudine nó zidovudine nó leanúint ar aghaidh (n = 49) ar feadh 48 seachtaine. Ag seachtain 48, bhí tiúchan VEID-1 RNA < 400 cóip/ml ag 83% d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 92% d'othair sa ghrúpa cóireála stavudine nó zidovudine. Bhí tionchar go príomha ar an difríocht i líon na n-othar a choinnigh < 400 cóip/ml ag seachtain 48 ag an líon níos airde scortha sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil. Nuair a fágadh sonraí a bhí in easnamh as an áireamh, bhí tiúchan VEID-1 RNA < 400 cóip/ml ag 91% d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 94% d'othair sa ghrúpa cóireála stavudine nó zidovudine < 400 cóip/ml sa tseachtain 48.

Tuairiscíodh laghduithe ar BMD in othair phéidiatraiceacha. In othair a fuair cóireáil le tenofovir disoproxil, nó stavudine nó zidovudine, ba é an meánscore BMD Z- an dromlach lumbach ná -1.034 agus -0.498, agus ba é an meánscore BMD Z-corp – -0.471 agus -0.386, faoi seach, ag an mbunlíne. Ba iad na meánathruithe ag seachtain 48 (deireadh na céime randamaithe) ná 0.032 agus 0.087 sa spine lumbar BMD Z-score, agus -0.184 agus -0.027 i gcorp iomlán BMD Z-score do na grúpaí tenofovir disoproxil agus stavudine nó zidovudine, faoi seach. Bhí meánráta gnóthachain chnámh droma lumbar ag seachtaine 48 cosúil leis idir an grúpa cóireála tenofovir disoproxil agus an grúpa cóireála stavudine nó zidovudine. Bhí gnóthachan cnámh comhlacht iomlán níos lú sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil i gcomparáid leis an ngrúpa cóireála stavudine nó zidovudine. Níor bhain caillteanas suntasach (> 4%) BMD spine lumbar le haon ábhar cóireáilte tenofovir disoproxil agus aon ábhar cóireáilte stavudine nó zidovudine le seachtain 48. Tháinig laghdú -0.012 ar scóir BMD Z-don dromlach lumbach agus faoi -0.338 don chorp iomlán sna 64 ábhar ar cuireadh cóireáil orthu le

tenofovir disoproxil ar feadh 96 seachtaine. Níor coigeartaíodh scóir BMD Z-scór i gcomhair airde agus meáchain.

I staidéar GS-US-104-0352, 8 as 89 othar pédiatraiceach (9.0%) faoi lé tenofovir disoproxil druga staidéir scortha de bharr teagmhais dhíobhálacha duánach. Bhí torthaí saotharlainne ag cúig ábhar (5.6%) a bhí comhsheasmhach go cliniúil le feadánpaite duánach proximal, ar scoir 4 díobh teiripe tenofovir disoproxil (nochtadh airmheánach tenofovir disoproxil 331 seachtaine).

Heipitíteas B ainsealach: I staidéar GS-US-174-0115, 106 othar HBeAg diúltach agus HBeAg dearfach d'aois 12 go < 18 mbliana le hionfhabhtú ainsealach HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ cóip/ml, séiream ardaithe ALT ($\geq 2 \times$ ULN) nó stair leibhéil ardaithe séiream ALT le 24 mí anuas] déileáladh le tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) nó phlaiceábó (n = 54) ar feadh 72 seachtaine. Caithfidh go raibh na hábhair naíve i leith tenofovir disoproxil, ach d'fhéadfadh réimis bunaithe ar interferon a bheith faighte acu (> 6 mhí roimh an scagadh) nó aon disoproxil neamh-tenofovir eile ina raibh teiripe núcléisíd/núcléitíde frith-HBV ó bhéal (> 16 seachtaine roimh an scagadh). Ag seachtain 72, bhí HBV DNA < 400 cóipeanna/ml ag 88% (46/52) d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 0% (0/54) d'othair sa ghrúpa phlaiceábó. Bhí ALT normalaithe ag seachtó ceathair faoin gcéad (26/35) d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil ag seachtain 72 i gcomparáid le 31% (13/42) sa ghrúpa phlaiceábó. Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil inchomparáide in othair núcléisíd/núcléitíd-saonta (n = 20) agus le taithí núcléisíd/núcléitíd (n = 32), lena n-áirítear othair atá frithsheasmhach in aghaidh lamivudine (n = 6). Bhain nócha a cúig faoin gcéad de na hothair núcléisíd/núcléitíd-saonta, 84% de na hothair a raibhtaithí núcléisíd/núcléitíd, agus 83% d'othair atá frithsheasmhach in aghaidh lamivudine amach HBV DNA < 400 cóipeanna/ml sa tseachtain 72. Bhí taithí lamivudine roimhe seo ag 31 de na 32 othar le taithí núcléisíd/núcléitíd. Ag seachtain 72, bhí 96% (27/28) d'othair imdhíon-ghníomhacha (HBV DNA $\geq 10^5$ cóip/ml, séiream ALT > 1.5 x ULN) sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 0% (0/32) d'othair sa bhí cóipeanna HBV DNA < 400 /ml ag an ngrúpa phlaiceábó. Bhí gnáth-ALT ag seachtó cúig faoin gcéad (21/28) de na hothair imdhíonachta-ghníomhacha sa ghrúpa tenofovir disoproxil ag seachtaine 72 i gcomparáid le 34% (11/32) sa ghrúpa phlaiceábó.

Tar éis 72 seachtaine de chóireáil randamach dalláilte, d'fhéadfadh gach duine is ábhar do chóireáil tenofovir disoproxil lipéad oscailte suas go seachtain 192. Tar éis seachtaine 72, coinníodh faoi chois víreolaíoch dóibh siúd a fhaigheann tenofovir disoproxil dé-dall agus tenofovir disoproxil lipéad oscailte ina dhiaidh sin (grúpa tenofovir disoproxil disoproxil-tenofovir): 86.5% (45/52) de na daoine is ábhar sa ghrúpa tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil HBV DNA < 400 cóip/ml ag seachtain 192. I measc na n-ábhar a fuair phlaiceábó le linn na tréimhse dall dúbailte, d'ardaigh céatadán na n-ábhar le HBV DNA < 400 cóip/mL go mór tar éis dóibh tosú ar chóireáil le lipéad oscailte tenofovir disoproxil (grúpa disoproxil PLAB-tenofovir): 74.1% (40/ 54) d'ábhair sa ghrúpa PLB-ttenofovir disoproxil a raibh HBV DNA < 400 cóip/ml acu sa tseachtain 192. Bhí comhréir na n-ábhar le normalú ALT ag seachtain 192 sa ghrúpa tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil 75.8% (25/33) i measc iad siúd a bhí HBeAg dearfach ag bunlíne agus 100.0% (2 ábhar as 2) ina measc siúd a bhí HBeAg diúltach ag an mbunlíne. D'fhulaing céatadán chomhchosúla na n-ábhar sna grúpaí disoproxil-tenofovir disoproxil-tenofovir agus PLB-tenofovir disoproxil (37.5% agus 41.7%, faoi seach) séiream-thiontú go frith-HBe i rith na seachtaine 192.

Tá achoimre i dTábla 9 ar shonraí Dlúis Mhianraí Chnámh (BMD) ó Staidéar GS-US-174-0115:

Tábla 9: Meastóireacht ar Dhlúis Mhianraí Cnámh ag an mBunlíne, Seachtain 72 agus 192

	Bunlíne		Seachtain 72		Seachtain 192	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Meán Z-scóir ^a BMD an dromlach lumbach (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)
Meánathrú an dromlach lumbach ó scór bunlíne Z-scóir ^a BMD	NA	NA	-0.06. (0.320)	0.10. (0.378)	0.02. (0.548)	-0.10. (0.543)
Meán coirp iomlán Z-scóir ^a BMD	-0.19. (1.110)	-0.23 (0.859)	-0.36. (1.077)	-0.12 (0.916)	-0.38 (0.934)	-0.42. (0.942)
Meánathrú an coirp iomlán ó scór bunlíne Z-scóir ^a BMD	NA	NA	-0.16 (0.355)	0.09. (0.349)	-0.16. (0.521)	-0.19. (0.504)
BMD dromlach lumbach le laghdú 6% ar a laghad ^b	NA	NA	1.9% (1 suibiacht)	0%	3.8% (2 suibiacht)	3.7% (2 suibiacht)
BMD coirp iomlán le laghdú 6% ar a laghad ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1.9% (1 suibiacht)
Méan BMD an dromlach lumbach le méadú %	NA	NA	5.14%	8.08%	10.05%	11.21%
Méan BMD coirp iomlán le méadú %	NA	NA	3.07%	5.39%	6.09%	7.22%

NA = Ní bhaineann le hábhar

^a BMD Z-scóir nach bhfuil coigeartaithe le haghaidh airde agus meáchain

^b críochphointe sábháilteachta príomhúil i rith na seachtaine 72

I staidéar GS-US-174-0144, rinneadh cóireáil ar 89 othar HBeAg-diúltacha agus -dearfach idir 2 go < 12 bliana d'aois le heipitíteas B ainsealach le tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg suas go dtí dáileog uasta 245 mg (n = 60) nó phlaiceábó (n = 29) uair amháin sa lá ar feadh 48 seachtain. Caithfidh na hábhair a bheith naíve i tenofovir disoproxil, le HBV DNA > 10⁵ cóip/mL (~ 4.2 log₁₀ IU/mL) agus ALT > 1.5 × uasteorainn na gnáth (ULN) ag an scagadh. Ag seachtain 48, bhí HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/mL) ag 77% (46 de 60) d'othair sa ghrúpa cóireála tenofovir disoproxil agus 7% (2 as 29) d'othair sa ghrúpa phlaiceábó. Bhí normalú ALT ag seasca sé faoin gcéad (38 as 58) d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil ag seachtain 48 i gcomparáid le 15% (4 as 27) sa ghrúpa phlaiceábó. Bhain 25 faoin gcéad (14 as 56) d'othair sa ghrúpa tenofovir disoproxil agus 24% (7 de 29) d'othair sa ghrúpa phlaiceábó séirea-thiontú HBeAg amach ag Seachtain 48.

Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil inchomparáide in ábhair cóireála-naíve agus a raibh taithí acu ar chóireáil le 76% (38/50) de chóireáil-naíve agus 80% (8/10) de na hábhair a raibh taithí acu ar chóireáil ag baint amach HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/ml) ag Seachtain 48.

Bhí an fhreagairt ar chóireáil le tenofovir disoproxil cosúil freisin in ábhair a bhí HBeAg-diúltach i gcomparáid leo siúd a bhí HBeAg-dearfach ag an mbunlíne le 77% (43/56) HBeAg-dearfach agus 75.0% (3/4) HBeAg-diúltach ábhair a bhaint amach HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/mL) ag

Seachtain 48. Bhí dáileadh na géinitíopaí HBV ag an mbunlíne comhchosúil idir na grúpaí TDF agus Placebo. Géinitíopaí C (43.8%) nó D (41.6%) a bhí i bhformhór na n-ábhar le minicíocht níos ísle agus comhchosúil de ghéinitíopaí A agus B (6.7% an ceann). Ní raibh ach ábhar amháin randamach chuig an ngrúpa TDF ná géinitíopa E ag bunlíne. Go ginearálta, bhí freagraí cóireála ar tenofovir disoproxil cosúil le géinitíopaí A, B, C agus E [75-100% de na hábhair a baineadh amach HBV DNA < 400 cóip/mL (69 IU/mL) ag Seachtain 48] le ráta freagartha níos ísle i ábhair a bhfuil ionfhabhtú géinitíopa D orthu (55%).

Tar éis 48 seachtaine ar a laghad de chóireáil randamach dallta, d'fhéadfadh gach duine is ábhar do chóireáil tenofovir disoproxil lipéad oscailte suas go seachtain 192. Tar éis seachtaine 48, coinníodh faoi chois víreolaíoch dóibh siúd a fhaigheann tenofovir disoproxil dé-dall agus tenofovir disoproxil lipéad oscailte (grúpa TDF-TDF): bhí HBV DNA < 400 ag 83.3% (50/60) de na hábhair sa ghrúpa TDF-TDF cóipeanna/mL (69 IU/ml) ag seachtain 192. I measc na n-ábhar a fuair phlaiceábó le linn na tréimhse dall dúbailte, d'ardaigh céatadán na n-ábhar le HBV DNA < 400 cóip/mL go mór tar éis cóireáil a fháil le lipéad oscailte TDF (grúpa PLB-TDF): 62.1% (18/29) de bhí HBV DNA < 400 cóip/mL ag na hábhair sa ghrúpa PLB-TDF ag seachtain 192. Ba é 79.3% agus 59.3%, faoi seach, (bunaithe ar chritéir lárnacha saotharlainne) comhréir na n-ábhar a raibh normalú ALT orthu ag seachtain 192 sna grúpaí TDF-TDF agus PLB-TDF. Bhí taithí ag céatadáin chosúla na n-ábhar sna grúpaí TDF-TDF agus PLB-TDF (33.9% agus 34.5%, faoi seach) ar sheir-chomhshó HBeAg i rith na seachtaine 192. Ní raibh taithí ag aon ábhar i gceachtar den dá ghrúpa cóireála ar sheirthiontú HBsAg i rith na seachtaine 192. Coinníodh rátaí freagartha cóireála ar tenofovir disoproxil ag seachtaine 192 do gach géinitíopa A, B agus C (80-100%) sa ghrúpa TDF-TDF. Ag seachtain 192 tá ráta freagartha níos ísle fós le sonrú in ábhair a bhfuil ionfhabhtú géinitíopa D orthu (77%) ach le feabhas i gcomparáid le torthaí 48 seachtaine (55%).

Tá achoimre i dTábla 10 ar shonraí Dhlúis Mhianraí Chnámh (BMD) ó Staidéar GS-US-174-0144:

Tábla 10: Meastóireacht ar Dhlúis Mhianraí Cnámh ag Bunlíne, Seachtain 48 agus Seachtain 192

	Bunlíne		Seachtain 48		Seachtain 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Méan Z-scór BMD an dromlach lumbach	-0.08. (1.044)	-0.31. (1.200)	-0.09. (1.056)	-0.16. (1.213)	-0.20. (1.032)	-0.38. (1.344)
Athrú an dromlach lumbach (SD) ón Z-scór BMD bunlíne	NA	NA	-0.03. (0.464)	0.23. (0.409)	-0.15. (0.661)	0.21. (0.812)
Méan Z-scór BMD an coirp iomlán	-0.46. (1.113)	-0.34. (1.468)	-0.57. (0.978)	-0.05. (1.360)	-0.56. (1.082)	-0.31. (1.418)
Athrú an coirp iomlán (SD) ón Z-scór BMD bunlíne	NA	NA	-0.18. (0.514)	0.26. (0.516)	-0.18. (1.020)	0.38. (0.934)
Teagmhas carnach ≥ 4% laghdú ón mbunlíne i BMD ^a an dromlach lumbach	NA	NA	18.3%	6.9%	18.3%	6.9%
Teagmhas carnach ≥ 4% laghdú ón mbunlíne i BMD ^a an coirp iomlán	NA	NA	6.7%	0%	6.7%	0%
Méan BMD an dromlach lumbach le méadú %	NA	NA	3.9%	7.6%	19.2%	26.1%

	Bunlíne		Seachtain 48		Seachtain 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Méan BMD coirp iomlán le méadú %	NA	NA	4.6%	8.7%	23.7%	27.7%

NA = Ní bhaineann le hábhar

a Ní raibh laghdúithe $\geq 4\%$ BMD ag aon ábhar breise tar éis seachtaine 48

Tá an oibleagáid curtha siar ag an nGníomhaireacht Leigheasra Eorpach chun torthaí staidéar le Viread a chur isteach i bhfothacar amháin nó níos mó den daonra péidiatraiceach i VEID agus i heipitíteas B ainsealach (féach cuid 4.2 le haghaidh faisnéise ar úsáid phéidiatraiceach).

5.2 Airíonna cógaschinéiteacha

Is táirge eistir intuaslagtha in uisce é tenofovir disoproxil a thiontaítear go tapa in vivo go tenofovir agus formaildeád.

Déantar tenofovir a thiontú go hioncheallach go tenofovir monafosfáit agus chuig an gcomhpháirt gníomhach, tenofovir défosfáit.

Ionsú

Tar éis tenofovir disoproxil a thabhairt ó bhéal d'othair atá ionfhabhtaithe le VEID, déantar tenofovir disoproxil a ionsú go tapa agus a thiontú go tenofovir. Mar thoradh ar dáileoga iolracha de tenofovir disoproxil a riaradh le béile d'othair a raibh ionfhabhtú VEID orthu bhí meánluachanna (%CV) tenofovir C_{uas} , AUC, agus C_{ios} de 326 (36.6%) ng/ml, 3,324 (41.2%) ng·h/ml agus 64.4 (39.4%) ng/ml, faoi seach. Breathnaítear uastiúchan tenofovir i séiream laistigh d'uair an chloig tar éis an dáileog a dhéanamh sa stát troscadh agus laistigh de dhá uair an chloig nuair a thógtar iad le bia. Bhí bith-infhaighteacht béil tenofovir ó tenofovir disoproxil in othair troscadh thart ar 25%. Chuir riarachán tenofovir disoproxil le béile ard-saill leis an mbith-infhaighteacht ó bhéal, le méadú thart ar 40% ar tenofovir AUC agus C_{uas} thart ar 14%. Tar éis an chéad dáileog de tenofovir disoproxil in othair chothaithe, bhí an C_{uas} airmheánach i séiream sa raon ó 213 go 375 ng/ml. Mar sin féin, ní raibh tionchar suntasach ag riarachán tenofovir disoproxil le béile éadrom ar chógaschinéitic tenofovir.

Dáileachán

Tar éis riarachán infhéitheach, measadh go raibh méid seasta dáileadh tenofovir thart ar 800 ml/kg. Tar éis tenofovir disoproxil a riaradh ó bhéal, déantar tenofovir a dháileadh ar an chuid is mó de na fíocháin leis na tiúchain is airde a tharlaíonn sna duáin, san ae agus san ábhar intestinal (staidéir réamhchliniciúla). Bhí an ceangal próitéine *in vitro* de tenofovir le próitéin plasma nó séiream níos lú ná 0.7 agus 7.2%, faoi seach, thar raon tiúchana tenofovir 0.01 go 25 µg/ml.

Bithchlaohlú

Chinn staidéir *in vitro* nach foshraitheanna do na heinsímí CYP450 iad tenofovir disoproxil ná tenofovir. Ina theannta sin, ag tiúchan i bhfad níos airde (thart ar 300-huaire) ná iad siúd a breathnaíodh in vivo, níor chuir tenofovir bac ar mheitibileacht *in vitro* drugaí arna idirghabháil ag aon cheann de na mór-isfhoirmeacha CYP450 daonna a bhfuil baint acu le bith-athrú ar dhruaí (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, nó CYP1A1 /2). Ní raibh aon éifeacht ag tenofovir disoproxil ag tiúchan de 100 µmol/l ar aon cheann de na isoforms CYP450, ach amháin CYP1A1/2, áit ar breathnaíodh laghdú beag (6%) ach suntasach go staitistiúil i meitibileacht foshraith CYP1A1/2. Bunaithe ar na sonraí seo, ní dócha go dtarlódh idirghníomhaíochtaí suntasacha cliniúla a bhaineann le tenofovir disoproxil agus táirgí míochaine arna meitibiliú ag CYP450.

Díbirt

Déantar Tenofovir a eisfhearadh go príomha ag an duán trí scagachán agus trí chóras gníomhach iompair feadánacha agus eisfhearadh thart ar 70-80% den dáileog gan athrú i bhfual tar éis riarachán infhéitheach. Meastar gur thart ar 230 ml/h/kg an imréiteach iomlán (thart ar 300 ml/nóim). Meastar go bhfuil imréiteach duánach thart ar 160 ml/h/kg (thart ar 210 ml/nóim), atá os cionn an ráta scagacháin glomarúlach. Léiríonn sé seo go bhfuil an tál feadánacha gníomhach mar chuid thábhachtach de dhíchur tenofovir. Tar éis riarachán béil is é leathré teirminéil tenofovir ná 12 go 18 uair an chloig.

Tá sé bunaithe ag staidéir an conair maidir le secretion feadánach gníomhach tenofovir le bheith sní isteach isteach sa chill tubule cóngarach ag iompróirí anian daonna orgánach (hoAT) 1 agus 3 agus eisilteach isteach sa fual ag an próitéin ildrugaí frithseasmhach 4 (MRP 4).

Líneacht/neamhlíneacht

Bhí cógas-chinéitici tenofovir neamhspleách ar dháileog tenofovir disoproxil thar an raon dáileoige 75 go 600 mg agus ní raibh tionchar ag dáileogacht arís agus arís eile ar aon leibhéal dáileoige orthu.

Aois

Ní dhearnadh staidéir chógaschinéiteach ar dhaoine scothaosta (os cionn 65 bliain d'aois).

Inscne

Ní léiríonn sonraí teoranta ar chógaschinéitic tenofovir i measc na mban aon éifeacht mhór inscne.

Eitneachas

Ní dhearnadh staidéir sonracha ar chógaschinéitic i ngrúpaí eitneacha éagsúla.

Daonra péidiatrach

VEID-1: Rinneadh measúnú ar chógaschinéitic stát-seasta de tenofovir in othair ionfhabhtaithe 8 VEID-1 déagóirí (idir 12 go < 18 bliana) le meáchan coirp ≥ 35 kg agus i 23 VEID-1 leanaí ionfhabhtaithe idir 2 go < 12 bliana (féach Tábla 11 thíos). Bhí an nochtadh tenofovir a baineadh amach sna hothair péidiatraiceacha seo a fhaigheann dáileoga laethúla béil de tenofovir disoproxil 245 mg nó 6.5 mg/kg meáchan coirp tenofovir disoproxil suas go huas-dáileog 245 mg cosúil le risíochtaí a baineadh amach i ndaoine fásta a fhaigheann dáileoga-laethúla de tenofovir disoproxil 245 mg.

Tábla 11: Meánpharaiméadair chógaschinéiteach tenofovir ($\pm$ SD) de réir aoisghrúpaí d'othair péidiatraiceacha

Dáileog agus foirmiú	245 mg taibléad scannán-braite 12 go < 18 bliain (n = 8)	6.5 mg/kg gráinníní 2 go < 12 bliain (n = 23)
C_{uas} (μ g/ml)	0.38 $\pm$ 0.13	0.24 $\pm$ 0.13
AUC_{tau} (μ g·h/ml)	3.39 $\pm$ 1.22	2.59 $\pm$ 1.06

Heipitéas ainsealach B: Bhí nochtadh tenofovir ar staid-sheasta seasta in othair ógánaigh ionfhabhtaithe HBV (12 go < 18 bliain d'aois) a fuair dáileog laethúil béil de tenofovir disoproxil 245 mg cosúil leis na risíochtaí a baineadh amach i ndaoine fásta a fuair dáileoga-laethúla de tenofovir disoproxil 245 mg.

Bhí nochtadh tenofovir in othair péidiatraiceacha ionfhabhtaithe HBV idir 2 agus < 12 bhliain d'aois a fuair dáileog laethúil béil de tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg de mheáchan coirp (taibléad nó gráinníní) suas go huas-dáileog 245 mg cosúil leis na risíochtaí a baineadh amach i VEID- 1 othar péidiatraiceach ionfhabhtaithe 2 go < 12 bhliain d'aois a fhaigheann dáileog uair amháin sa lá de tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg suas go dtí uas-dáileog tenofovir disoproxil 245 mg.

Ní dhearnadh staidéir chógaschinéiteach ar leanaí faoi 2 bliana.

Lagú duánach

Socraíodh paraiméadair chógaschinéiteach tenofovir tar éis dáileog amháin de tenofovir disoproxil 245 mg go 40 othair aosaigh ionfhabhtaithe neamh-HIV, neamh-HBV a bhfuil leibhéal éagsúla lagú duánach acu arna sainiú de réir imréiteach creatínine bunlíne do dhaoine fásta (CrCl) a riaradh (gnáthfheidhm duánach nuair a CrCl > 80 ml/nóim; éadrom le CrCl = 50-79 ml/nóim; measartha le CrCl = 30-49 ml/nóim agus dian le CrCl = 10-29 ml/nóim). I gcomparáid le hothair a bhfuil gnáthfheidhm duánach acu, mhéadaigh meánnochtadh tenofovir (% CV) ó 2,185 (12%) ng·h/ml in ábhair le CrCl > 80 ml/nóim go 3,064 (30%) ng·h/ml faoi seach, 6,009 (42%) ng·h/ml agus 15,985 (45%) ng·h/ml in othair a bhfuil lagú duánach éadrom, measartha agus trom orthu.

Baineadh úsáid as samhltú cógaschinéiteach ar shonraí cógaschinéiteacha aon-dáileog in ábhair aosaigh ionfhabhtaithe neamh-VEID agus neamh-HBV le leibhéil éagsúla lagú duánach chun moltaí eatramh dáileoige agus dáileoga a chinneadh d'ábhair aosacha a bhfuil leibhéil éagsúla lagaithe duánach acu (féach cuid 4.2).

Moltar dáileoga de 132 mg, 65 mg agus 33 mg gráinníní tenofovir disoproxil uair amháin sa lá in othair aosach a bhfuil imréiteach creatinine ríofa (CrCl) acu de 30 go 49 ml/nóim, 20 go 29 ml/nóim nó 10 go 19 ml/nóim, faoi seach. Cé nach bhfuiltear ag súil go ndéanfaidh na dáileoga seo próifil chógaschinéiteach tenofovir a atáirgeadh go beacht in othair a bhfuil gnáthfheidhm duánach acu a fhaigheann táibléad scannán-brataithe tenofovir disoproxil 245 mg, meastar gurb ionann iad agus an chothromaíocht sochair agus riosca is fearr d'othair a bhfuil lagú duánach orthu.

In ábhair a bhfuil galar duánach ag an gcéim deiridh (ESRD) (CrCl < 10 ml/nóim) de dhíth orthu le haema-scagdhealú, meastar go gcuirfidh dáileog de 16.5 mg tenofovir disoproxil tar éis an haema-scagdhealaithe carnadh sistéamach tenofovir chuig neamhchosaintí tuairim is dhá-uair i gcomparáid leis na cinn a breathnaíodh in othair. le gnáthfheidhm duánach ag fáil táibléad scannán-brataithe tenofovir disoproxil 245 mg. Déanann an moladh dosála seo cothromaíocht idir an gá atá le carnadh drugaí a theorannú agus iarracht á déanamh tiúchain dóthanacha tenofovir a choinneáil thar an eatramh dosála cosúil le comhchruinnithe trough a breathnaíodh in othair a bhfuil gnáthfheidhm duánach acu a fhaigheann táibléad tenofovir disoproxil 245 mg atá scannán-brataithe.

Ní dhearnadh staidéar ar chógaschinéitic tenofovir in othair neamh-haemoda-scagdhealaithe a bhfuil imréiteach creatinine < 10 ml/nóim acu agus in othair a bhfuil ESRD á mbainistiú ag peritoneal nó cineálacha eile scagdhealaithe.

Níl staidéar déanta ar chógaschinéitic tenofovir in othair péidiatraiceacha le lagú duánach. Níl aon sonraí ar fáil chun moltaí dáileoige a dhéanamh (féach cuid 4.2 agus 4.4).

Lagú heptach

Tugadh dáileog amháin 245 mg de tenofovir disoproxil d'othair aosaigh neamh-VEID, neamh-HBV le leibhéil éagsúla lagaithe hepatic arna sainiú de réir aicmiú Child-Pugh-Turcotte (CPT). Níor athraíodh cógas-chinéitic Tenofovir go mór in ábhair le lagú hepatic, rud a thugann le tuiscint nach bhfuil gá le haon choigeartú dáileog sna hábhair seo. Ba iad na meánluachanna (% CV) tenofovir C_{uas} agus $AUC_{0-\infty}$ ná 223 (34.8%) ng/ml agus 2,050 (50.8%) ng·h/ml, faoi seach, i ngnáthábhair i gcomparáid le 289 (46.0%) ng/ml agus 2,310 (43.5%) ng·h/ml in ábhair le lagú heptach measartha, agus 305 (24.8%) ng/ml agus 2,740 (44.0%) ng·h/ml in ábhair le lagú heptach trom.

Cógaschinéitic ioncheallach

I gcealla mona-núicléacha fola forimeallacha daonna neamh-iomadúla (PBMCanna) fuarthas go raibh leathré na défhosfáit tenofovir thart ar 50 uair an chloig, ach fuarthas go raibh leathré na PBMCanna spreagtha fiteamagglutinin thart ar 10 uair an chloig.

5.3 Sonraí sábháilteachta réamhchliniciúla

Ní léiríonn staidéir chógaseolaíochta sábháilteachta neamhchliniciúla aon ghuais speisialta do dhaoine. I measc na dtorthaí i staidéir ar thocsaineacht ildháileog i bhfrancaigh, madraí agus mhoncaí ag leibhéil nochta atá níos mó ná nó cothrom le leibhéil nochta cliniciúla agus a d'fhéadfadh a bheith ábhartha d'úsáid chliniciúil tá tocsaineacht duánach agus cnámh agus laghdú ar thiúchan fosfáite séiream. Rinneadh diagnóis ar thocsaineacht chnámh mar osteomalacia (moncaí) agus dlús mianraí cnámh laghdaithe (BMD) (francaigh agus madraí). Tharla an tocsaineacht chnámh i bhfrancaigh agus i madraí fásta óga ag nochtadh ≥ 5 -oiread an nochta in othair péidiatraiceacha nó aosacha; tharla tocsaineacht chnámh i mhoncaí ionfhabhtaithe óga ag neamhchosaintí an-ard tar éis dosing subcutaneous (≥ 40 -huair-an nochta in othair). Léirigh torthaí sna staidéir ar francach agus moncaí go raibh laghdú a bhaineann le substaintí ar ionsú intestinal fosfáit agus laghdú tánaisteach féideartha ar BMD.

Léirigh staidéir ghéineatocsaineachta torthaí dearfacha sa mheasúnacht linfóma *in vitro* luiche, torthaí comhchiallacha i gceann de na tréithchineálacha a úsáideadh i dtástáil Ames, agus torthaí laga dearfacha i dtástáil UDS i heipitocítí francach príomhúil. Mar sin féin, bhí sé diúltach i measúnú *in vivo* micreanúicléas smeara luiche.

Níor léirigh staidéir charcanaigineachta béil i bhfrancaigh agus luchtach ach minicíocht íseal siadaí duodenal ag dáileog an-ard i luchtach. Ní dócha go mbeidh na tumáil seo ábhartha do dhaoine.

Níor léirigh staidéir atáirgthe i bhfrancaigh agus coiníní aon tionchar ar pharaiméadair cúplála, torthúlachta, toirchis nó féatais. Mar sin féin, laghdaigh tenofovir disoproxil an t-innéacs inmharthanachta agus meáchan na laonna i staidéir ar thocsaineacht peri-iarbhireithe ag dáileoga tocsaineacha máthar.

Measúnú riosca don chomhshaoil (MRC)

Tá an tsubstaint ghníomhach tenofovir disoproxil agus a phríomhtháirgí claochlaithe marthanacha sa chomhshaoil.

6. SONRAÍ CÓGAIŚÍOCHTA

6.1 Liosta de na támháin

Eitilecheallalós (E462)
Ceallalóis hiodrocsapróipile (E463)
Mainníotól (E421)
Dé-ocsaíd sileacain (E551)

6.2 Neamh-chomhoiriúnachtaí

Ní bhaineann le hábhar.

6.3 Seilfré

3 bliain.

6.4 Réamhchúraimí stórála ar leith

Ná stóráil os cionn 25°C.

6.5 Nádúr agus ábhar an choimeádáin

Buidéal poileitiléin ard-dlúis (HDPE) le dúnadh polapróipiléine leanaí-seasamhach ina bhfuil 60 g de gráinníní agus scúp dáileoga.

6.6 Réamhchúraimí stórála ar leith

Ba chóir aon táirge íocshláinte nó ábhar dramhaíola nár úsáideadh a dhiúscairt de réir na riachtanas áitiúil.

7. SEALBHÓIR AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
Contae Corcaí, T45 DP77
Éire

8. UIMHIR/UIMHREACHA AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

AE/1/01/200/003

9. DÁTA AN CHÉAD ÚDARAITHE/ATHNUACHAN AN ÚDARAITHE

Dáta an chéad údaráithe: 5 Feabhra 2002

Dáta an athnuachana is déanaí: 14 Nollaig 2011

10. DÁTA ATHBHREITHNITHE AN TÉACS

Tá faisnéis mhionsonraithe ar fáil ar shuíomh gréasáin na Gníomhaireachta Leigheasra Eorpaí
<http://www.ema.europa.eu>

IARSCRÍBHINN II

- A. MONARÓIR(Í) FREAGRACH MAIDIR LE BASEISIÚINT**
- B. COINNÍOLLACHA NÓ SRIANTA MAIDIR LE SOLÁTHAR AGUS ÚSÁID**
- C. COINNÍOLLACHA AGUS CEANGLAIS EILE DE CHUID AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA**
- D. COINNÍOLLACHA NÓ SRIANTA MAIDIR LE hÚSÁID SHÁBHÁILTE ÉIFEACHTACH AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE**

A. MONARÓIR(Í) FREAGRACH MAIDIR LE BASEISIÚINT

Ainm agus seoladh an mhonaróra/na monaróirí atá freagrach as baisceanna a scaoileadh

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
An Ghearmáin

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
Contae Corcaí
Éire

Ní mór ainm agus seoladh an mhonaróra atá freagrach as scaoileadh na baisce atá i gceist a bheith luaite sa bhileog chlóbhuailte phacáiste an táirge íocshláinte.

B. COINNÍOLLACHA NÓ SRIANTA MAIDIR LE SOLÁTHAR AGUS ÚSÁID

Táirge íocshláinte atá faoi réir oidis shrianta liachta (féach Iarscríbhinn I: Achoimre ar Thréithe an Táirge, cuid 4.2).

C. COINNÍOLLACHA AGUS CEANGLAIS EILE DE CHUID AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

• Tuarascálacha tréimhsiúla chun dáta maidir le sábháilteacht (PSURanna)

Tá na riachtanais maidir le PSURanna faoin táirge íocshláinte seo a chur isteach leagtha amach sa liosta de dhátaí tagartha an Aontais (liosta EURD) a fhoráiltear faoi Airteagal 107c(7) de Threoir 2001/83/CE agus aon nuashonruithe ina dhiaidh sin atá foilsithe ar thairseach gréasáin leigheasra Eorpach.

D. COINNÍOLLACHA NÓ SRIANTA MAIDIR LE hÚSÁID SHÁBHÁILTE ÉIFEACHTACH AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE

• Plean bainistithe riosca (PBR)

Déanfaidh sealbhóir an údaráithe margaíochta (SÚM) na gníomhaíochtaí agus na hidirghabhálacha riachtanacha maidir le faireachas cógas a shonraítear sa PBR comhaontaithe a chuirtear i láthair i Modúl 1.8.2 den údarú margaíochta agus aon nuashonruithe comhaontaithe ina dhiaidh sin ar an PBR.

Ba chóir PBR nuashonraithe a chur isteach:

- Ar iarratas ón nGníomhaireacht Leigheasra Eorpach;
- Gach uair a athraítear an córas bainistithe riosca, go háirithe mar thoradh ar fhaisnéis nua a fháil a bhféadfadh athrú suntasach ar an bpróifíl sochair/riosca a theacht aisti nó mar thoradh ar sprioc thábhachtach (maidir le faireachas cógas nó íoslaghdú riosca) a bhaint amach.

IARSCRÍBHINN III
LIPÉADÚ AGUS BILEOG PHACÁISTE

A. LIPÉADÚ

**SONRAÍ LE CUR AR AN bhFORPHACÁISTÍOCHT AGUS AN NEASPHACÁISTÍOCHT
LIPÉADÚ BUIDÉAL AGUS CARTÁN**

1. AINM AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE

Viread 123 mg táibléad-scannán-brataithe
tenofovir disoproxil

2. RÁITEAS FAOI NA SUBSTANTÍ GNÍOMHACHA

Tá 123 mg de tenofovir disoproxil ag gach táibléad scannán-brataithe (mar fumaráit).

3. LIOSTA DE NA TÁMHÁIN

Monaihiodráit lachtóis ann.

4. FOIRM CHÓGAISÍOCHTA AGUS INNEACHAR

30 táibléad scannán-briate.

30 táibléad.

90 (3 buidéal as 30) táibléad scannán-brataithe.

90 (3 buidéal as 30) táibléad.

5. MODH AGUS BEALACH/BEALAÍ TABHARTHA

Léigh an bhileog phacáiste roimh úsáid.

Úsáid ó bhéil.

**6. RABHADH SPEISIALTA GO gCAITHFEAR AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE A
CHOIMEÁD AS RADHARC AGUS AS AIMSIÚ LEANAÍ**

Coimeád as radharc agus as aimsiú leanaí.

7. RABHADH/RABHAIDH SPEISIALTA EILE, MÁ S GÁ

8. DÁTA ÉAGA

EXP

9. DÁLAÍ SPEISIALTA STÓRÁLA

10. RÉAMHCHÚRAIMÍ SPEISIALTA MAIDIR LE DIÚSCAIRT TÁIRGÍ ÍOCSHLÁINTE NEAMHÚSÁIDTE NÓ ÁBHAR DRAMHAÍOLA DÍORTHAITHE Ó NA TÁIRGÍ ÍOCSHLÁINTE SIN, MÁ S IOMCHUÍ

11. AINM AGUS SEOLADH SHEALBHÓIR AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
Contae Corcaí, T45 DP77
Éire

12. UIMHIR/UIMHREACHA AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

EU/1/01/200/004 30 táibléad scannán-brataithe
EU/1/01/200/005 90 (3 buidéal as 30) táibléad scannán-brataithe

13. UIMHIR BHAISC

Lot

14. AICMIÚ GINEARÁLTA LE hAGHAIDH SOLÁTHAIR

15. TREORACHA ÚSÁIDE

16. FAISNÉIS IN BRAILLE

Viread 123 mg [Pacáistiú seachtrach amháin]

17. AITHEANTÓIR UATHÚIL – BARRACHÓD 2T

Barrachód 2T ina bhfuil an t-aitheantóir uathúil san áireamh. [Pacáistiú seachtrach amháin]

18. AITHEANTÓIR UATHÚIL – SONRAÍ INLÉITE AG DUINE

PC {uimhir}
SN {uimhir}
NN {uimhir}
[Pacáistiú seachtrach amháin]

**SONRAÍ LE CUR AR AN bhFORPHACÁISTÍOCHT AGUS AN NEASPHACÁISTÍOCHT
LIPÉADÚ BUIDÉAL AGUS CARTÁN**

1. AINM AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE

Viread 163 mg táibléad-scannán-brataithe
tenofovir disoproxil

2. RÁITEAS FAOI NA SUBSTANTÍ GNÍOMHACHA

Tá 163 mg de tenofovir disoproxil ag gach táibléad scannán-brataithe (mar fumaráit).

3. LIOSTA DE NA TÁMHÁIN

Monaihiodráit lachtóis ann.

4. FOIRM CHÓGAISÍOCHTA AGUS INNEACHAR

30 táibléad scannán-briate.
30 táibléad.

90 (3 buidéal as 30) táibléad scannán-brataithe.
90 (3 buidéal as 30) táibléad.

5. MODH AGUS BEALACH/BEALAÍ TABHARTHA

Léigh an bhileog phacáiste roimh úsáid.

Úsáid ó bhéil.

**6. RABHADH SPEISIALTA GO gCAITHFEAR AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE A
CHOIMEÁD AS RADHARC AGUS AS AIMSIÚ LEANAÍ**

Coimeád as radharc agus as aimsiú leanaí.

7. RABHADH/RABHAIDH SPEISIALTA EILE, MÁIS GÁ

8. DÁTA ÉAGA

EXP

9. DÁLAÍ SPEISIALTA STÓRÁLA

10. RÉAMHCHÚRAIMÍ SPEISIALTA MAIDIR LE DIÚSCAIRT TÁIRGÍ ÍOCSHLÁINTE NEAMHÚSÁIDTE NÓ ÁBHAR DRAMHAÍOLA DÍORTHAITHE Ó NA TÁIRGÍ ÍOCSHLÁINTE SIN, MÁ S IOMCHUÍ

11. AINM AGUS SEOLADH SHEALBHÓIR AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
Contae Corcaí, T45 DP77
Éire

12. UIMHIR/UIMHREACHA AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

EU/1/01/200/006 30 táibléad scannán-brataithe
EU/1/01/200/007 90 (3 buidéal as 30) táibléad scannán-brataithe

13. UIMHIR BHAISC

Lot

14. AICMIÚ GINEARÁLTA LE hAGHAIDH SOLÁTHAIR

15. TREORACHA ÚSÁIDE

16. FAISNÉIS IN BRAILLE

Viread 163 mg [Pacáistiú seachtrach amháin]

17. AITHEANTÓIR UATHÚIL – BARRACHÓD 2T

Barrachód 2T ina bhfuil an t-aitheantóir uathúil san áireamh. [Pacáistiú seachtrach amháin]

18. AITHEANTÓIR UATHÚIL – SONRAÍ INLÉITE AG DUINE

PC {uimhir}
SN {uimhir}
NN {uimhir}
[Pacáistiú seachtrach amháin]

**SONRAÍ LE CUR AR AN bhFORPHACÁISTÍOCHT AGUS AN NEASPHACÁISTÍOCHT
LIPÉADÚ BUIDÉAL AGUS CARTÁN**

1. AINM AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE

Viread 204 mg táibléad-scannán-brataithe
tenofovir disoproxil

2. RÁITEAS FAOI NA SUBSTANTÍ GNÍOMHACHA

Tá 204 mg de tenofovir disoproxil ag gach táibléad scannán-brataithe (mar fumaráit).

3. LIOSTA DE NA TÁMHÁIN

Monaihiodráit lachtóis ann.

4. FOIRM CHÓGAISÍOCHTA AGUS INNEACHAR

30 táibléad scannán-briate.
30 táibléad.

90 (3 buidéal as 30) táibléad scannán-brataithe.
90 (3 buidéal as 30) táibléad.

5. MODH AGUS BEALACH/BEALAÍ TABHARTHA

Léigh an bhileog phacáiste roimh úsáid.

Úsáid ó bhéil.

**6. RABHADH SPEISIALTA GO gCAITHFEAR AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE A
CHOIMEÁD AS RADHARC AGUS AS AIMSIÚ LEANAÍ**

Coimeád as radharc agus as aimsiú leanaí.

7. RABHADH/RABHAIDH SPEISIALTA EILE, MÁIS GÁ

8. DÁTA ÉAGA

EXP

9. DÁLAÍ SPEISIALTA STÓRÁLA

10. RÉAMHCHÚRAIMÍ SPEISIALTA MAIDIR LE DIÚSCAIRT TÁIRGÍ ÍOCSHLÁINTE NEAMHÚSÁIDTE NÓ ÁBHAR DRAMHAÍOLA DÍORTHAITHE Ó NA TÁIRGÍ ÍOCSHLÁINTE SIN, MÁ S IOMCHUÍ

11. AINM AGUS SEOLADH SHEALBHÓIR AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
Contae Corcaí, T45 DP77
Éire

12. UIMHIR/UIMHREACHA AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

EU/1/01/200/008 30 táibléad scannán-brataithe
EU/1/01/200/009 90 (3 buidéal as 30) táibléad scannán-brataithe

13. UIMHIR BHAISC

Lot

14. AICMIÚ GINEARÁLTA LE hAGHAIDH SOLÁTHAIR

15. TREORACHA ÚSÁIDE

16. FAISNÉIS IN BRAILLE

Viread 204 mg [Pacáistiú seachtrach amháin]

17. AITHEANTÓIR UATHÚIL – BARRACHÓD 2T

Barrachód 2T ina bhfuil an t-aitheantóir uathúil san áireamh. [Pacáistiú seachtrach amháin]

18. AITHEANTÓIR UATHÚIL – SONRAÍ INLÉITE AG DUINE

PC {uimhir}
SN {uimhir}
NN {uimhir}
[Pacáistiú seachtrach amháin]

**SONRAÍ LE CUR AR AN bhFORPHACÁISTÍOCHT AGUS AN NEASPHACÁISTÍOCHT
LIPÉADÚ BUIDÉAL AGUS CARTÁN**

1. AINM AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE

Viread 245 mg táibléad-scannán-brataithe
tenofovir disoproxil

2. RÁITEAS FAOI NA SUBSTANTÍ GNÍOMHACHA

Tá 245 mg de tenofovir disoproxil ag gach táibléad scannán-brataithe (mar fumaráit).

3. LIOSTA DE NA TÁMHÁIN

Monaihiodráit lachtóis ann.

4. FOIRM CHÓGAISÍOCHTA AGUS INNEACHAR

30 táibléad scannán-briate.

30 táibléad.

90 (3 buidéal as 30) táibléad scannán-brataithe.

90 (3 buidéal as 30) táibléad.

5. MODH AGUS BEALACH/BEALAÍ TABHARTHA

Léigh an bhileog phacáiste roimh úsáid.

Úsáid ó bhéil.

**6. RABHADH SPEISIALTA GO gCAITHFEAR AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE A
CHOIMEÁD AS RADHARC AGUS AS AIMSIÚ LEANAÍ**

Coimeád as radharc agus as aimsiú leanaí.

7. RABHADH/RABHAIDH SPEISIALTA EILE, MÁIS GÁ

8. DÁTA ÉAGA

EXP

9. DÁLAÍ SPEISIALTA STÓRÁLA

10. RÉAMHCHÚRAIMÍ SPEISIALTA MAIDIR LE DIÚSCAIRT TÁIRGÍ ÍOCSHLÁINTE NEAMHÚSÁIDTE NÓ ÁBHAR DRAMHAÍOLA DÍORTHAITHE Ó NA TÁIRGÍ ÍOCSHLÁINTE SIN, MÁ S IOMCHUÍ

11. AINM AGUS SEOLADH SHEALBHÓIR AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
Contae Corcaí, T45 DP77
Éire

12. UIMHIR/UIMHREACHA AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

EU/1/01/200/001 30 táibléad scannán-brataithe
EU/1/01/200/002 90 (3 buidéal as 30) táibléad scannán-brataithe

13. UIMHIR BHAISC

Lot

14. AICMIÚ GINEARÁLTA LE hAGHAIDH SOLÁTHAIR

15. TREORACHA ÚSÁIDE

16. FAISNÉIS IN BRAILLE

Viread 245 mg [Pacáistiú seachtrach amháin]

17. AITHEANTÓIR UATHÚIL – BARRACHÓD 2T

Barrachód 2T ina bhfuil an t-aitheantóir uathúil san áireamh. [Pacáistiú seachtrach amháin]

18. AITHEANTÓIR UATHÚIL – SONRAÍ INLÉITE AG DUINE

PC {uimhir}
SN {uimhir}
NN {uimhir}
[Pacáistiú seachtrach amháin]

**SONRAÍ LE CUR AR AN bhFORPHACÁISTÍOCHT AGUS AN NEASPHACÁISTÍOCHT
LIPÉADÚ BUIDÉAL AGUS CARTÁN**

1. AINM AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE

Viread gráinníní 33 mg/g
tenofovir disoproxil

2. RÁITEAS FAOI NA SUBSTANTÍ GNÍOMHACHA

Seachadann gach scúp d'aon ghram amháin de gráinníní ina bhfuil 33 mg de tenofovir disoproxil (mar fúmaráite).

3. LIOSTA DE NA TÁMHÁIN

Tá mainníotól ann.

4. FOIRM CHÓGAISÍOCHTA AGUS INNEACHAR

60 g gráinníní.

Bain úsáid as leis an scúp dáileoga soláthraithe.

5. MODH AGUS BEALACH/BEALAÍ TABHARTHA

Léigh an bhileog phacáiste roimh úsáid.

Úsáid ó bhéil.

**6. RABHADH SPEISIALTA GO gCAITHFEAR AN TÁIRGE ÍOCSHLÁINTE A
CHOIMEÁD AS RADHARC AGUS AS AIMSIÚ LEANAÍ**

Coimeád as radharc agus as aimsiú leanaí.

7. RABHADH/RABHAIDH SPEISIALTA EILE, MÁS GÁ

8. DÁTA ÉAGA

EXP

9. DÁLAÍ SPEISIALTA STÓRÁLA

Ná stóráil os cionn 25°C.

10. RÉAMHCHÚRAIMÍ SPEISIALTA MAIDIR LE DIÚSCAIRT TÁIRGÍ ÍOCSHLÁINTE NEAMHÚSÁIDTE NÓ ÁBHAR DRAMHAÍOLA DÍORTHAITHE Ó NA TÁIRGÍ ÍOCSHLÁINTE SIN, MÁ S IOMCHUÍ

11. AINM AGUS SEOLADH SHEALBHÓIR AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
Contae Corcaí, T45 DP77
Éire

12. UIMHIR/UIMHREACHA AN ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA

AE/1/01/200/003

13. UIMHIR BHAISC

Lot

14. AICMIÚ GINEARÁLTA LE hAGHAIDH SOLÁTHAIR

15. TREORACHA ÚSÁIDE

16. FAISNÉIS IN BRAILLE

Gráinníní Viread [Pacáistiú seachtrach amháin]

17. AITHEANTÓIR UATHÚIL – BARRACHÓD 2T

Barrachód 2T ina bhfuil an t-aitheantóir uathúil san áireamh. [Pacáistiú seachtrach amháin]

18. AITHEANTÓIR UATHÚIL – SONRAÍ INLÉITE AG DUINE

PC {uimhir}
SN {uimhir}
NN {uimhir}
[Pacáistiú seachtrach amháin]

B. BILEOG PHACÁISTE

Bileog pacáiste: Eolas don úsáideoir

Viread 123 mg táibléad-scannán-brataithe tenofovir disoproxil

Léigh an bhileog seo go léir go cúramach sula dtosaíonn do leanbh ag glacadh an leigheas seo mar go bhfuil faisnéis thábhachtach ann duit.

- Coinnigh an bhileog seo. B'fhéidir go dteastódh uait í a léamh arís.
- Má tá aon cheist eile agat, cuir ceist ar dhochtúir nó cógaiseoir do linbh.
- Tá an leigheas seo forordaithe do do leanbh amháin. Ná cuir ar aghaidh chuig daoine eile é. D'fhéadfadh sé dochar a dhéanamh dóibh, fiú más ionann na comharthaí breoiteachta atá orthu agus a bhí ort féin.
- Má fhaigheann do leanbh aon fo-iarmhairtí, labhair le dochtúir nó cógaiseoir do linbh. Agus aon fho-iarsmaí féideartha nach bhfuil liostaithe sa bhileog seo san áireamh. Féach roinn 4.

Cad atá sa bhileog seo

1. Cad é Viread agus cén úsáid a bhaintear as
2. Cad is Viread ann agus cad chuige a n-úsáidtear é
3. Conas Viread a ghlacadh
4. Fo-iarsmaí féideartha
5. Conas Viread a stóráil
6. Inneachar an phacáiste agus faisnéis eile

1. Cad é Viread agus cén úsáid a bhaintear as

Faightear an substaint ghníomhach *tenofovir disoproxil* i Viread. Is leigheas *frith-aisvireasacha* nó frithvireasach é an tsubstaint ghníomhach seo a úsáidtear chun ionfhabhtú VEID nó HBV nó an dá cheann a chóireáil. Is gabhdóir tras-scriptáis droim ar ais núicléitíd é Tenofovir, ar a dtugtar NRTI go ginearálta agus oibríonn sé trí chur isteach ar ghnáthoibriú einsíme (i tras-scriptáis droim ar ais VEID, i bpolaiméir DNA heipitéas B) atá riachtanach do na víris iad féin a atáirgeadh. I VEID ba cheart Viread a úsáid i gcónaí in éineacht le cógais eile chun ionfhabhtú VEID a chóireáil.

Is cóireáil iad táibléid Viread 123 mg le haghaidh ionfhabhtú VEID (Víreas Easnaimh Dhaonna).

Tá táibléad Viread 123 mg le húsáid i leanaí. Níl siad oiriúnach ach le haghaidh:

- **leanaí idir 6 bliana agus níos lú ná 12 bliana**
- **a mheáchan ó 17 kg go níos lú ná 22 kg**
- **ar cuireadh cóireáil orthu cheana féin** le cógais eile VEID nach bhfuil lán-éifeachtach a thuilleadh mar gheall ar fhorbairt na friotaíochta, nó a bhfuil fo-iarmhairtí ina gcúis leo.

Is cóireáil freisin iad táibléad Viread 123 mg le haghaidh heipitéas B ainsealach, ionfhabhtú le HBV (víreas heipitéas B).

Tá táibléad Viread 123 mg le húsáid i leanaí. Níl siad oiriúnach ach le haghaidh:

- **leanaí idir 6 bliana agus níos lú ná 12 bliana**
- **a mheáchan ó 17 kg go níos lú ná 22 kg**

Ní gá VEID a bheith ag do leanbh le go gcuirfear Viread le haghaidh HBV air.

Ní leigheas é an leigheas seo ar ionfhabhtú VEID. Agus Viread á ghlacadh agat, d'fhéadfadh ionfhabhtuithe nó tinnis eile a bhaineann le hionfhabhtú VEID a bheith ar do leanbh fós. Is féidir le do leanbh HBV a chur ar aghaidh chuig daoine eile freisin, mar sin tá sé tábhachtach réamhchúraimí a ghlacadh chun daoine eile a ionfhabhtú a sheachaint.

2. Cad is Viread ann agus cad chuige a n-úsáidtear é

Ná tabhair Viread

- **Má tá ailléirgeach** ag do leanbh le tenofovir, tenofovir disoproxil nó aon cheann de chomhábhair eile na míochaine seo atá liostaithe i gcuid 6.

→ Má bhaineann sé seo le do leanbh, **inis dá ndochtúir láithreach agus ná tabhair Viread.**

Rabhaidh agus réamhchúraimí

- Maidir le VEID, níl táibléid Viread 123 mg oiriúnach ach **do leanaí ar cuireadh cóireáil orthu cheana féin** le leigheasanna eile VEID nach bhfuil lán-éifeachtach a thuilleadh mar gheall ar fhorbairt friotaíochta, nó a bhfuil fo-iarmhairtí ina gcúis leo.
- **Seiceáil aois agus meáchan do linbh** féachaint an bhfuil táibléad Viread 123 mg oiriúnach, féach *Leanaí agus ógánaigh*.

Ní laghdaíonn Viread an baol HBV a chur ar aghaidh chuig daoine eile trí theagmháil ghnéasach nó éilliú fola. Ní mór duit leanúint de réamhchúraimí a ghlacadh chun é seo a sheachaint.

Labhair le dochtúir nó cógaiseoir do linbh roimh Viread a thabhairt.

- **Má bhí galar duáin ar do leanbh nó má léirigh tástálacha fadhbanna lena n-duáin.** Níor cheart Viread a thabhairt do leanaí a bhfuil fadhbanna duáin acu cheana féin. D'fhéadfadh tionchar a bheith ag Viread ar dhuáin do linbh le linn cóireála. Sula dtosaíonn tú ar chóireáil, féadfaidh dochtúir do linbh tástálacha fola a ordú chun feidhm duáin do linbh a mheasúnú. Féadfaidh dochtúir do linbh tástálacha fola a ordú le linn cóireála freisin chun monatóireacht a dhéanamh ar conas a oibríonn duáin do linbh.

De ghnáth ní thógtar Viread le cógais eile a d'fhéadfadh damáiste a dhéanamh d'uáin do linbh (féach *Leigheasanna Eile agus Viread*). Mura féidir é seo a sheachaint, déanfaidh dochtúir do linbh monatóireacht ar fheidhm duáin do linbh uair sa tseachtain.

- **Má tá do leanbh ag fulaingt ó oistéapórois,** go bhfuil stair briste cnámh aige nó má tá fadhbanna aige lena chnámha.

D'fhéadfadh fadhbanna cnámha (léiriú mar phian cnámh leanúnach nó ag dul in olcas agus uaireanta bristeacha mar thoradh air) tarlú freisin de bharr damáiste do chealla tubule duán (féach cuid 4, Fo-iarmhairtí féideartha). Inis do dhochtúir do linbh má tá pian cnámh nó bristeacha ag do leanbh.

Féadfaidh tenofovir disoproxil a bheith ina chúis le caillteanas mais cnámh freisin. Chonacthas an caillteanas cnámh is suntasaí i staidéir chliniciúla nuair a cuireadh cóireáil ar othair le tenofovir disoproxil i gcomhar le coscaire próitéáis treisithe.

Tríd is tríd, tá éifeachtaí tenofovir disoproxil ar shláinte cnámh fadtéarmach agus riosca briste amach anseo in othair fásta agus péidiatraiceach éiginnte.

D'fhéadfadh roinnt othar aosach a bhfuil VEID ag glacadh teiripe fhrith-aisvíreasach teaghlaim orthu galar cnámh a fhorbairt ar a dtugtar oistéa-neacróis (bás fíocháin chnámh de bharr caillteanas soláthair fola don chnámh). D'fhéadfadh go mbeadh fad na teiripe antiretroviral teaghlaim, úsáid corticosteroid, tomhaltas alcóil, imdhíonacht dian, innéacs mais comhlacht níos airde, i measc daoine eile, ar chuid de na fachtóirí riosca go leor chun an galar seo a fhorbairt. Is iad comharthaí osteonecrosis ná stiffness comhpháirteach, pianta agus pianta (go háirithe na cromáin, na glúine agus an ghualainn) agus deacracht le gluaiseacht. Má thugann tú aon cheann de na hairíonna seo faoi deara inis do dhochtúir do linbh.

- **Labhair le dochtúir do linbh má tá stair de ghalar ae ag do leanbh, heipitíteas san áireamh.** Tá riosca níos airde ag othair a bhfuil galar ae orthu, lena n-áirítear heipitíteas B nó C ainsealach, a gcuirtear cóireáil orthu le frith-aisvíreasach, go dtarlóidh aeifeachtaí tromchúiseacha agus a d'fhéadfadh a bheith marfach. Má tá ionfhabhtú heipitíteas B ar do leanbh, déanfaidh dochtúir do linbh an chóireáil is fearr dó a mheas go cúramach. Má tá stair de ghalar ae nó ionfhabhtú ainsealach heipitíteas B ar do leanbh, féadfaidh dochtúir do linbh tástálacha fola a dhéanamh chun monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm ae an linbh.
- **Bí ag faire amach do ionfhabhtuithe.** Má tá ionfhabhtú VEID (SEIF) chun cinn ag do leanbh agus má tá ionfhabhtú air/uirthi, féadfaidh sé comharthaí ionfhabhtaithe agus athlasadh a fhorbairt nó comharthaí ionfhabhtaithe atá ann cheana féin a dhul in olcas a luaithe a chuirtear tús le cóireáil le Viread. Féadfaidh na hairíonna seo a léiriú go bhfuil córas imdhíonachta feabhsaithe chorp do linbh ag troid in aghaidh ionfhabhtú. Bí ag faire amach le haghaidh comharthaí athlasadh nó ionfhabhtaithe go luath tar éis do do leanbh tosú ag glacadh Viread. Má thugann tú comharthaí athlasadh nó ionfhabhtú faoi deara, **inis do dhochtúir do linbh láithreach.**

Chomh maith leis na hionfhabhtuithe faille, d'fhéadfadh neamhoird uathdhíonachta (coinníoll a tharlaíonn nuair a ionsaíonn an córas imdhíonachta fíochán coirp sláintiúil) tar éis do leanbh tosú ag glacadh cógais chun a ionfhabhtú VEID a chóireáil. Féadfaidh neamhoird autoimmune tarlú go leor míonna tar éis thús na cóireála. Má thugann tú faoi deara go bhfuil aon chomharthaí ionfhabhtaithe nó comharthaí eile ag do leanbh mar laige matáin, laige ag tosú sna lámha agus na cosa agus ag bogadh suas i dtreo stoc an chomhlachta, pamparnaí, crith nó hipirghníomhaíocht, cuir in iúl do dhochtúir do linbh láithreach. cóireáil riachtanach.

Leanaí agus ógánaigh

Níl táibléid Viread 123 mg oiriúnach ach amháin le haghaidh:

- **Leanaí ionfhabhtaithe VEID-1 idir 6 bliana d'aois agus níos lú ná 12 bhliain d'aois a mheá ó 17 kg go níos lú ná 22 kg a ndearnadh cóireáil orthu cheana féin** le cógais VEID eile nach bhfuil éifeachtach go hiomlán a thuilleadh mar gheall ar fhriotaíocht a fhorbairt, nó a bhfuil fo-riarsmaí mar thoradh orthu.
- **Leanaí ionfhabhtaithe HBV idir 6 bliana d'aois agus níos lú ná 12 bhliain d'aois a mheá ó 17 kg go níos lú ná 22 kg**

Níl táibléid Viread 123 mg oiriúnach do na grúpaí seo a leanas:

- **Ní do leanaí a mheánn faoi 17 kg nó 22 kg agus os a chionn.** Déan teagmháil le dochtúir do linbh má tá do leanbh lasmuigh den mheáchan ceadaithe.
- **Ní do leanaí agus do dhéagóirí faoi bhun 6 bliana d'aois nó 12 bhliain d'aois agus os a chionn.**

Le haghaidh dosage féach cuid 3, *Conas Viread a ghlacadh*.

Cógais eile agus Viread

Inis do dhochtúir nó cógaiseoir do linbh má tá siad ag tógáil, má thóg siad aon chógais eile le déanaí nó má d'fhéadfadh siad aon chógais eile a thógáil.

- **Ná stop aon chógais frith-VEID** atá forordaithe ag dochtúir do linbh nuair a thosaíonn siad Viread má tá HBV agus VEID acu araon.
- **Ná tabhair Viread** má tá do leanbh ag glacadh cógais eile cheana féin ina bhfuil tenofovir disoproxil nó tenofovir alafenamide. Ná tabhair Viread mar aon le cógais ina bhfuil adefovir dipivoxil (leigheas a úsáidtear chun heipitíteas ainsealach B a chóireáil).

- **Tá sé an-tábhachtach a insint do dhochtúir do linbh má tá do leanbh ag glacadh cógais eile a d'fhéadfadh damáiste a dhéanamh dá duáin.**

Lena n-airítear:

- amíngliocóisíd, pentamidine nó vancaimícín (le haghaidh ionfhabhtú baictéarach),
 - amphotericin B (le haghaidh ionfhabhtú fungais),
 - foscarnet, ganciclovir, nó cidofovir (le haghaidh ionfhabhtú víreasach),
 - interleukin-2 (ailse a chóireáil),
 - adefovir dipivoxil (do HBV),
 - tacrolimus (chun an córas imdhíonachta a chur faoi chois),
 - drugaí frith-athlastach neamh-stéaróideach (NSAIDanna, chun pianta cnámh nó mataín a mhaolú)
- **Cógais eile ina bhfuil didanosine (le haghaidh ionfhabhtú VEID):** Is féidir le Viread a thógáil le cógais frithvíris eile ina bhfuil didanosine leibhéil didanosine san fhuil a ardú agus d'fhéadfadh sé comhaireamh cille CD4 a laghdú. Go hannamh, tuairiscíodh athlasadh na briseán agus an aigéadóis lachtaigh (aigéad lachtach iomarcach san fhuil), rud ba chúis leis an mbás uaireanta, nuair a tógadh cógais ina raibh tenofovir disoproxil agus didanosine le chéile. Déanfaidh dochtúir do linbh machnamh cúramach ar cé acu a chóireáil do leanbh le teaghlaim de tenofovir agus didanosine.
 - **Tá sé tábhachtach freisin a insint do dhochtúir** má tá do leanbh ag glacadh leledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir chun ionfhabhtú heipitíteas C a chóireáil.

Viread le bia agus deoch

Tabhair Viread le bia food (mar shampla, béile nó sneaiceanna).

Toircheas agus beathú cíche

Toircheas agus beathú cíche Má tá do leanbh torrach nó beathú cíche, nó má cheapann siad go bhféadfadh siad a bheith torrach, iarr comhairle ar dhochtúir nó cógaiseoir do linbh sula nglacfaidh siad an leigheas seo.

- **Má ghlac do leanbh Viread** le linn a dtoircheas, féadfaidh dochtúir do linbh tástálacha fola rialta agus tástálacha diagnóiseacha eile a iarraidh chun monatóireacht a dhéanamh ar fhorbairt an linbh. I leanaí ar ghlac a máithreacha cógais cosúil le Viread (NRTInna) le linn toirchis, ba mhó an tairbhe a bhain leis an gcosaint i gcoinne an víris ná an baol fo-iarsmaí.
- Má tá HBV ag do leanbh, agus má tugadh cóireáil dá leanbh chun tarchur heipitíteas B a chosc ag breith, d'fhéadfadh go mbeadh do leanbh in ann beathú cíche a dhéanamh ar a naíonán, ach labhair le dochtúir do linbh ar dtús chun tuilleadh eolais a fháil.
- Ní mholtar beathú cíche i máithreacha atá ina gcónaí le VEID toisc gur féidir ionfhabhtú VEID a chur ar aghaidh chuig an leanbh i mbainne cíche. Má tá do leanbh ag beathú cíche, nó ag smaoineamh ar bheathú cíche, **labhair le dochtúir do linbh a luaithe is féidir.**

Tiomáint agus meaisíní a úsáid

Is féidir le Viread meadhán a chur faoi deara. Má mhothaíonn do leanbh meadhánach agus Viread á thógáil aige/aici, ní ceadmhach dó/di **rothar a thiomáint nó a thiomána** agus ní ceadmhach dó/di aon uirlisí ná meaisíní a úsáid.

Tá lachtós i Viread

Inis le dochtúir do pháiste sula dtugann tú Viread. Má chuir dochtúir do linbh in iúl duit go bhfuil éadulaingt ag do leanbh ar roinnt siúcraí, déan teagmháil le dochtúir do linbh sula dtugann siad an táirge íocshláinte seo.

Tá sóidiam i Viread

Tá níos lú ná 1 mmol sóidiam (23 mg) in aghaidh an táibléid sa leigheas seo, is é sin le rá go bunúsach 'saor ó shóidiam'.

3. Conas Viread a ghlacadh

Ní mór do do leanbh an leigheas seo a ghlacadh i gcónaí díreach mar a dúirt a dochtúir nó potagéir leat. Fiafraigh de dochtúir nó poitigéir do leanbh mura bhfuil tú cinnte.

Is í an dáileog mholta...

- **Leanáí idir 6 bliana agus níos lú ná 12 bhliain d'aois a mheá ó 17 kg go níos lú ná 22 kg:**
1 táibléad gach lá le bia (mar shampla, béile nó sneaiceanna).

Tóg an cógas seo díreach mar a dúirt do dhochtúir leat i gcónaí.

Ní mór do do leanbh an dáileog atá molta ag a ndochtúir a ghlacadh i gcónaí. Is é seo a chinntiú go bhfuil a leigheas go hiomlán éifeachtach, agus chun an baol go bhforbrófaí frithsheasmhacht in aghaidh na cóireála a laghdú. Ná hathraigh an dáileog mura n-insíonn dochtúir do linbh duit.

Maidir le VEID, forordóidh dochtúir do linbh Viread le cógais frith-aisvíreasach eile.

Déan tagairt do bhileoga faisnéise othar na frith-aisvíreasach eile chun treoir a fháil maidir le conas na cógais sin a thógáil.

Má thógann do leanbh níos mó Viread ná mar ba chóir dó/di

Má thógann do leanbh an iomarca táibléad Viread de thaisme, d'fhéadfadh sé go mbeadh baol níos mó ann go mbeidh fo-iarsmaí féideartha acu leis an leigheas seo (féach roinn 4, *Fo-iarsmaí féideartha*). Déan teagmháil le dochtúir do linbh nó leis an rannóg éigeandála is gaire chun comhairle a fháil. Coinnigh an buidéal táibléid leat ionas gur féidir leat cur síos a dhéanamh go héasca ar an méid atá tógtha ag do leanbh.

Má dhéanann do leanbh dearmad Viread a ghlacadh

Tá sé tábhachtach gan dáileog de Viread a chailleadh. Má chailleann do leanbh dáileog, oibrigh amach cé chomh fada agus ba chóir dóibh é a thógáil.

- **Má tá sé níos lú ná 12 uair an chloig** tar éis é a ghlacadh de ghnáth, ba chóir dóibh é a ghlacadh chomh luath agus is féidir leo, agus ansin a gcéad dáileog eile a ghlacadh ag an am rialta.
- **Má tá sé níos mó ná 12 uair an chloig** ó ba chóir go mbeadh sé tógtha ag do leanbh, déan dearmad ar an dáileog a cailleadh. Fan agus tabhair an chéad dáileog eile ag an am rialta. Ná tabhair dáileog dhúbailte chun táibléad dearmadta a dhéanamh suas.

Má chaitheann do leanbh suas níos lú ná 1 uair an chloig tar éis Viread a thógáil, tabhair táibléad eile do do leanbh. Ní gá do do leanbh táibléad eile a thógáil má bhí siad tinn níos mó ná 1 uair an chloig tar éis Viread a thógáil.

Má stopann do leanbh ag tógáil Viread

Ní mór do do leanbh stop a chur le Viread gan comhairle a ndochtúir. D'fhéadfadh stopadh cóireála le Viread éifeachtacht na cóireála a mholann dochtúir do linbh a laghdú.

Má tá heipitíteas B nó VEID agus heipitíteas B le chéile ag do leanbh (comh-ionfhabhtú), tá sé an-tábhachtach gan stop a chur lena gcóireáil Viread gan labhairt le dochtúir do linbh ar dtús. Bhí tástálacha fola nó comharthaí ag roinnt othar a léiríonn go bhfuil a heipitíteas níos measa tar éis stop a chur le Viread. D'fhéadfadh tástálacha fola a bheith ag teastáil ó do leanbh ar feadh roinnt míonna tar éis stop a chur le cóireáil. I roinnt othar a bhfuil galar ae nó cioróis chun cinn orthu, ní mholtar cóireáil a stopadh mar d'fhéadfadh heipitíteas do linbh dul in olcas dá bharr.

- Labhair le dochtúir do linbh sula stopann do leanbh ag tógáil Viread ar chúis ar bith, go háirithe má tá aon fho-iarmhairtí ag do leanbh nó má tá tinneas eile air/uirthi.
- Inis do dhochtúir do linbh láithreach faoi chomharthaí nua nó neamhghnácha tar éis do leanbh stop a chur le cóireáil, go háirithe na hairíonna a bhaineann tú le hionfhabhtú heipitíteas B.
- Déan teagmháil le dochtúir do linbh sula dtosaíonn do leanbh ag glacadh táibléad Viread.

Má tá aon cheist eile agat maidir le húsáid an chógais seo, fiafraigh ar dhochtúir nó ar chógaiseoir do linbh.

4. Fo-iarsmaí féideartha

Le linn teiripe VEID d'fhéadfadh méadú a bheith ann ar mheáchan agus ar leibhéil lipidí fola agus glúcóis. Tá sé seo nasctha go páirteach le stíl sláinte agus saoil athchóirithe, agus i gcás lipidí fola uaireanta leis na cógais VEID féin. Déanfaidh dochtúir do linbh tástáil ar na hathruithe seo.

Fearacht gach cógas, d'fhéadfadh fo-iarsmaí a bheith ag dul leis an gcógas seo, cé nach dtagann siad ar gach duine.

Fo-iarsmaí tromchúiseacha a d'fhéadfadh a bheith ann: inis do dhochtúir do linbh láithreach

- Is **annamh** a bhíonn **aigéadóis lachtach** (aigéad lachtach iomarcach san fhuil) (is féidir leis difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach 1,000 othar) ach fo-iarsma tromchúiseach a d'fhéadfadh a bheith marfach. D'fhéadfadh na fo-iarsmaí seo a leanas a bheith ina gcomharthaí d'aigéadóis lachtaigh:
 - análú domhain, tapa
 - codlatacht
 - mothú tinn (masmas), a bheith tinn (urlacan) agus pian boilg

→ Má cheapann tú go bhféadfadh **aigéadóis lachtach a bheith ag do leanbh, déan teagmháil le dochtúir do linbh láithreach.**

Fo-iarsmaí tromchúiseacha eile a d'fhéadfadh a bheith ann

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **neamhchoitianta** (is féidir leis seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach othar 100):

- **pian sa bholg** (bolg) de bharr athlasadh na briseán
- damáiste do chealla fidín duáin

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **annamh** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach 1,000 othar):

- athlasadh na duáin, **ag dul thar a lán fuail agus tart mothú**
- athruithe ar **fhual** agus **pian drom** do linbh de bharr fadhbanna duáin, lena n-áirítear cliseadh duáin
- maolú ar na cnámha (le **pian cnámh** agus uaireanta mar thoradh ar bristeacha), a d'fhéadfadh tarlú mar gheall ar dhamáiste do chealla feadán duáin
- **ae sailleach**

→ Má cheapann tú go bhféadfadh aon cheann de na fo-iarsmaí tromchúiseacha seo a bheith ag do leanbh, labhair le dochtúir do linbh.

Fo-iarsmaí is minice

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **an-choitianta** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do 10 ar a laghad i ngach othar 100):

- buinneach, bheith tinn (urlacan), mothú tinn (masmas), meadhrán, gríos, mothú lag

D'fhéadfadh na nithe seo a leanas a bheith le feiceáil sna tástálacha freisin:

- laghduithe ar fhosfáit san fhuil

Fo-iarsmaí féideartha eile

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **coitianta** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 10 i ngach othar 100):

- suaimehneas, cailteanas de mhais cnámh

D'fhéadfadh na nithe seo a leanas a bheith le feiceáil sna tástálacha freisin:

- fadhbanna ae

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **neamhchoitianta** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach othar 100):

- Miondealú meatáin, pian meatáin nó laige

D'fhéadfadh na nithe seo a leanas a bheith le feiceáil sna tástálacha freisin:

- laghduithe ar photaisiam san fhuil
- creatinín méadaithe i bhfuil do linbh
- fadhbanna briseán

D'fhéadfadh miondealú na matán, maolú na gcnámh (le pian cnámh agus uaireanta bristeacha), pian sna matáin, laige sna matáin agus laghduithe ar photaisiam nó fosfáit san fhuil tarlú mar gheall ar dhamáiste do chealla feadán duáin.

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **annamh** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach 1,000 othar):

- pian sa bholg (bolg) de bharr athlasadh an ae
- at an duine, na liopaí, na teanga nó na scornach

Fo-iarsmaí a thuairisciú

Má fhaigheann do leanbh aon fo-iarmhairtí, labhair le dochtúir nó cógaiseoir do linbh. Agus aon fo-iarsmaí féideartha nach bhfuil liostaithe sa bhileog seo san áireamh. Is féidir leat fo-iarsmaí a thuairisciú go díreach tríd **an gcóras tuairiscithe náisiúnta atá liostaithe in Aguisín V**. Trí fo-iarsmaí a thuairisciú is féidir leat cabhrú le tuilleadh eolais a sholáthar ar shábháilteacht an chórais seo.

5. Conas Viread a stóráil

Coimeád an cógas seo as radharc agus as aimsiú leanaí.

Ná húsáid an leigheas seo tar éis an dáta éaga atá luaite ar an mbuidéal agus ar an gcartán i ndiaidh {EXP}. Tagraíonn an dáta éaga don lá deireanach den mhí sin.

Ní éilíonn an leigheas seo aon choinníollacha stórála speisialta.

Ná caith uait aon chógas trí fhuíolluisce nó dramhaíl tí. Fiafraigh de do phoitigéir conas cógais nach n-úsáideann tú a thuilleadh a chaitheamh uait. Cuideoidh na bearta seo leis an gcomhshaol a chosaint.

6. Inneachar an phacáiste agus faisnéis eile

Cad atá i Viread

- Is é tenofovir **an tsubstaint ghníomhach**. Tá 123 mg de tenofovir disoproxil (mar fúmaráit) i ngach táibléad Viread.
- **Is iad na comhábhair eile** ceallalós micricriostalta (E460), stáirse réamhgeilitínithe, sóidiam trascharmallóis, monaihiodráit lachtós, agus stéarait mhaighnéisiam (E572) a dhéanann suas an croí taibléad, agus monaihiodráit lachtós, hiprimeallós (E464), dé-ocsaíd tíotáiniam (E171) agus gliocról trí-aicéatáit (E1518) a dhéanann suas an sciath taibléad. Déan tagairt de chuid 2 "Tá lactós i Viread".

An chuma atá ar Viread agus inneachar an phacáiste

Tá táibléad Viread 123 mg scannán-brataithe bán, triantán-chruthach, táibléad scannán-brataithe, 8.5 mm ar trastomhas, debossed ar thaobh amháin le "GSI" agus ar an taobh eile le "150". Soláthraítear táibléid-scannánaithe Viread 123 mg i mbuidéil ina bhfuil 30 táibléad. Tá triomúcháin glóthach shilice i ngach buidéal nach mór a choinneáil sa bhuidéal chun cabhrú le do tháibléid a chosaint. Tá an triomúcháin glóthach shilice le fáil i saicín nó ceanastar ar leith agus níor chóir é a shlogadh.

Tá na méideanna pacáiste seo a leanas ar fáil: cartáin sheachtracha ina bhfuil 1 bhuidéal de 30 táibléad scannán-brataithe agus 3 bhuidéal de 30 táibléad scannán-brataithe. Ní féidir gach méid paicéid a chur ar an margadh.

Sealbhóir an Údaraithe Margaíochta agus an Monaróir

Sealbhóir an Údaraithe Margaíochta:
Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill
Contae Corcaí, T45 DP77
Éire

Monaróir:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
Contae Corcaí
Éire

Maidir le haon fhaisnéis faoin gcógas seo, téigh i dteagmháil le hionadaí áitiúil Shealbhóir an Údaraithe Margaíochta:

België/Belgique/Belgien
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България
Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

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 Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

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 Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Lietuva
Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország
Gilead Sciences Ireland UC
Teil.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta
Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

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 (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Éire

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 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 Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

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
Teil: + 46 (0) 8 5057 1849

An Ríocht Aontaithe (Tuaisceart Éireann)

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 44 (0) 8000 113 700

Rinneadh athbhreithniú den uair dheireanach ar an mbileog seo i {MM/BBBB}.

Tá faisnéis mhionsonraithe faoin leigheas seo ar fáil ar shuíomh gréasáin na Gníomhaireachta Leigheasra Eorpaí: <http://www.ema.europa.eu>

Bileog pacáiste: Eolas don úsáideoir

Viread 163 mg táibléad-scannán-brataithe tenofovir disoproxil

Léigh an bhileog seo go léir go cúramach sula dtosaíonn do leanbh ag glacadh an leigheas seo mar go bhfuil faisnéis thábhachtach ann duit.

- Coinnigh an bhileog seo. B'fhéidir go dteastódh uait í a léamh arís.
- Má tá aon cheist eile agat, cuir ceist ar dhochtúir nó cógaiseoir do linbh.
- Tá an leigheas seo forordaithe do do leanbh amháin. Ná cuir ar aghaidh chuig daoine eile é. D'fhéadfadh sé dochar a dhéanamh dóibh, fiú más ionann na comharthaí breoiteachta atá orthu agus a bhí ort féin.
- Má fhaigheann do leanbh aon fo-iarmhairtí, labhair le dochtúir nó cógaiseoir do linbh. Agus aon fho-iarsmaí féideartha nach bhfuil liostaithe sa bhileog seo san áireamh. Féach roinn 4.

Cad atá sa bhileog seo

1. Cad é Viread agus cén úsáid a bhaintear as
2. Cad is Viread ann agus cad chuige a n-úsáidtear é
3. Conas Viread a ghlacadh
4. Fo-iarsmaí féideartha
5. Conas Viread a stóráil
6. Inneachar an phacáiste agus faisnéis eile

1. Cad é Viread agus cén úsáid a bhaintear as

Faightear an substaint ghníomhach *tenofovir disoproxil* i Viread. Is leigheas *frith-aisvireasacha* nó frithvireasach é an tsubstaint ghníomhach seo a úsáidtear chun ionfhabhtú VEID nó HBV nó an dá cheann a chóireáil. Is gabhdóir tras-scriptáis droim ar ais núicléitíd é Tenofovir, ar a dtugtar NRTI go ginearálta agus oibríonn sé trí chur isteach ar ghnáthoibriú einsíme (i tras-scriptáis droim ar ais VEID, i bpolaiméir DNA heipitéas B) atá riachtanach do na víris iad féin a atáirgeadh. I VEID ba cheart Viread a úsáid i gcónaí in éineacht le cógais eile chun ionfhabhtú VEID a chóireáil.

Is cóireáil iad táibléid Viread 163 mg le haghaidh ionfhabhtú VEID (Víreas Easnaimh Dhaonna).

Tá táibléad Viread 163 mg le húsáid i leanaí. Níl siad oiriúnach ach le haghaidh:

- **leanaí idir 6 bliana agus níos lú ná 12 bliana**
- **a mheáchan ó 22 kg go níos lú ná 28 kg**
- **ar cuireadh cóireáil orthu cheana féin** le cógais eile VEID nach bhfuil lán-éifeachtach a thuilleadh mar gheall ar fhorbairt na friotaíochta, nó a bhfuil fo-iarmhairtí ina gcúis leo.

Is cóireáil freisin iad táibléad Viread 163 mg le haghaidh heipitéas B ainsealach, ionfhabhtú le HBV (víreas heipitéas B).

Tá táibléad Viread 163 mg le húsáid i leanaí. Níl siad oiriúnach ach le haghaidh:

- **leanaí idir 6 bliana agus níos lú ná 12 bliana**
- **a mheáchan ó 22 kg go níos lú ná 28 kg**

Ní gá VEID a bheith ag do leanbh le go gcuirfear Viread le haghaidh HBV air.

Ní leigheas é an leigheas seo ar ionfhabhtú VEID. Agus Viread á ghlacadh agat, d'fhéadfadh ionfhabhtuithe nó tinnis eile a bhaineann le hionfhabhtú VEID a bheith ar do leanbh fós. Is féidir le do leanbh HBV a chur ar aghaidh chuig daoine eile freisin, mar sin tá sé tábhachtach réamhchúraimí a ghlacadh chun daoine eile a ionfhabhtú a sheachaint.

2. Cad is Viread ann agus cad chuige a n-úsáidtear é

Ná tabhair Viread

- **Má tá ailléirgeach** ag do leanbh le tenofovir, tenofovir disoproxil nó aon cheann de chomhábhair eile na míochaine seo atá liostaithe i gcuid 6.

→ Má bhaineann sé seo le do leanbh, **inis dá ndochtúir láithreach agus ná tabhair Viread.**

Rabhaidh agus réamhchúraimí

- Maidir le VEID, níl táibléid Viread 163 mg **oiriúnach ach do leanaí ar cuireadh cóireáil orthu cheana féin le leigheasanna eile** VEID nach bhfuil lán-éifeachtach a thuilleadh mar gheall ar fhorbairt friotaíochta, nó a bhfuil fo-iarmhairtí ina gcúis leo.
- **Seiceáil aois agus meáchan do linbh féachaint** an bhfuil táibléad Viread 163 mg oiriúnach, féach *Leanaí agus ógánaigh*.

Ní laghdaíonn Viread an baol HBV a chur ar aghaidh chuig daoine eile trí theagmháil ghnéasach nó éilliú fola. Pléigh le dochtúir do linbh na réamhchúraimí is gá chun daoine eile a ionfhabhtú.

Labhair le dochtúir nó cógaiseoir do linbh roimh Viread a thabhairt.

- **Má bhí galar duáin ar do leanbh nó má léirigh tástálacha fadhbanna lena n-duáin.** Níor cheart Viread a thabhairt do leanaí a bhfuil fadhbanna duáin acu cheana féin. D'fhéadfadh tionchar a bheith ag Viread ar dhuáin do linbh le linn cóireála. Sula dtosaíonn tú ar chóireáil, féadfaidh dochtúir do linbh tástálacha fola a ordú chun feidhm duáin do linbh a mheasúnú. Féadfaidh dochtúir do linbh tástálacha fola a ordú le linn cóireála freisin chun monatóireacht a dhéanamh ar conas a oibríonn duáin do linbh.

De ghnáth ní thógtar Viread le cógais eile a d'fhéadfadh damáiste a dhéanamh d'uáin do linbh (féach *Leigheasanna Eile agus Viread*). Mura féidir é seo a sheachaint, déanfaidh dochtúir do linbh monatóireacht ar fheidhm duáin do linbh uair sa tseachtain.

- **Má tá do leanbh ag fulaingt ó oistéapóróis,** go bhfuil stair briste cnámh aige nó má tá fadhbanna aige lena chnámha.

D'fhéadfadh fadhbanna cnámha (léiriú mar phian cnámh leanúnach nó ag dul in olcas agus uaireanta bristeacha mar thoradh air) tarlú freisin de bharr damáiste do chealla tubule duán (féach cuid 4, Fo-iarmhairtí féideartha). Inis do dhochtúir do linbh má tá pian cnámh nó bristeacha ag do leanbh.

Féadfaidh tenofovir disoproxil a bheith ina chúis le caillteanas mais cnámh freisin. Chonacthas an caillteanas cnámh is suntasaí i staidéir chliniciúla nuair a cuireadh cóireáil ar othair le tenofovir disoproxil i gcomhar le coscaire próitéáis treisithe.

Tríd is tríd, tá éifeachtaí tenofovir disoproxil ar shláinte cnámh fadtéarmach agus riosca briste amach anseo in othair fásta agus péidiatraiceach éiginnte.

D'fhéadfadh roinnt othar aosach a bhfuil VEID ag glacadh teiripe fhrith-aisvíreasach teaghlaim orthu galar cnámh a fhorbairt ar a dtugtar oistéa-neacróis (bás fíocháin chnámh de bharr caillteanas soláthair fola don chnámh). D'fhéadfadh go mbeadh fad na teiripe antiretroviral teaghlaim, úsáid corticosteroid, tomhaltas alcóil, imdhíonacht dian, innéacs mais comhlacht níos airde, i measc daoine eile, ar chuid de na fachtóirí riosca go leor chun an galar seo a fhorbairt. Is iad comharthaí osteonecrosis ná stiffness comhpháirteach, pianta agus pianta (go háirithe na cromáin, na glúine agus an ghualainn) agus deacracht le gluaiseacht. Má thugann tú aon cheann de na hairíonna seo faoi deara inis do dhochtúir do linbh.

- **Labhair le dochtúir do linbh má tá stair de ghalarr ae ag do leanbh, heipitíteas san áireamh.** Tá riosca níos airde ag othair a bhfuil galar ae orthu, lena n-áirítear heipitíteas B nó C ainsealach, a gcuirtear cóireáil orthu le frith-aisvíreasach, go dtarlóidh aeifeachtaí tromchúiseacha agus a d'fhéadfadh a bheith marfach. Má tá ionfhabhtú heipitíteas B ar do leanbh, déanfaidh dochtúir do linbh an chóireáil is fearr dó a mheas go cúramach. Má tá stair de ghalarr ae nó ionfhabhtú ainsealach heipitíteas B ar do leanbh, féadfaidh dochtúir do linbh tástálacha fola a dhéanamh chun monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm ae an linbh.
- **Bí ag faire amach do ionfhabhtuithe.** Má tá ionfhabhtú VEID (SEIF) chun cinn ag do leanbh agus má tá ionfhabhtú air/uirthi, féadfaidh sé comharthaí ionfhabhtaithe agus athlasadh a fhorbairt nó comharthaí ionfhabhtaithe atá ann cheana féin a dhul in olcas a luaithe a chuirtear tús le cóireáil le Viread. Féadfaidh na hairíonna seo a léiriú go bhfuil córas imdhíonachta feabhsaithe chorp do linbh ag troid in aghaidh ionfhabhtú. Bí ag faire amach le haghaidh comharthaí athlasadh nó ionfhabhtaithe go luath tar éis do do leanbh tosú ag glacadh Viread. Má thugann tú comharthaí athlasadh nó ionfhabhtú faoi deara, **inis do dhochtúir do linbh láithreach.**

Chomh maith leis na hionfhabhtuithe faille, d'fhéadfadh neamhoird uathdhíonachta (coinníoll a tharlaíonn nuair a ionsaíonn an córas imdhíonachta fíochán coirp sláintiúil) tar éis do leanbh tosú ag glacadh cógais chun a ionfhabhtú VEID a chóireáil. Féadfaidh neamhoird autoimmune tarlú go leor míonna tar éis thús na cóireála. Má thugann tú faoi deara go bhfuil aon chomharthaí ionfhabhtaithe nó comharthaí eile ag do leanbh mar laige matáin, laige ag tosú sna lámha agus na cosa agus ag bogadh suas i dtreo stoc an chomhlachta, pamparnaí, crith nó hipirghníomhaíocht, cuir in iúl do dhochtúir do linbh láithreach. cóireáil riachtanach.

Leanaí agus ógánaigh

Níl táibléid Viread 163 mg oiriúnach ach amháin le haghaidh:

- **Leanaí ionfhabhtaithe VEID-1 idir 6 bliana d'aois agus níos lú ná 12 bhliain d'aois a mheá ó 22 kg go níos lú ná 28 kg a ndearnadh cóireáil orthu cheana féin** le cógais VEID eile nach bhfuil éifeachtach go hiomlán a thuilleadh mar gheall ar fhriotaíocht a fhorbairt, nó a bhfuil fo-iarsmaí mar thoradh orthu.
- **Leanaí ionfhabhtaithe HBV idir 6 bliana d'aois agus níos lú ná 12 bhliain d'aois a mheá ó 22 kg go níos lú ná 28 kg**

Níl táibléid Viread 163 mg oiriúnach do na grúpaí seo a leanas:

- **Ní do leanaí a mheánn faoi 22 kg nó 28 kg agus os a chionn.** Déan teagmháil le dochtúir do linbh má tá do leanbh lasmuigh den mheáchan ceadaithe.
- **Ní do leanaí agus do dhéagóirí faoi bhun 6 bliana d'aois nó 12 bhliain d'aois agus os a chionn.**

Le haghaidh dosage féach cuid 3, *Conas Viread a ghlacadh*.

Cógais eile agus Viread

Inis do dhochtúir nó cógaiseoir do linbh má tá siad ag tógáil, má thóg siad aon chógais eile le déanaí nó má d'fhéadfadh siad aon chógais eile a thógáil.

- **Ná stop aon chógais frith-VEID** atá forordaithe ag dochtúir do linbh nuair a thosaíonn siad Viread má tá HBV agus VEID acu araon.
- **Ná tabhair Viread** má tá do leanbh ag glacadh cógais eile cheana féin ina bhfuil tenofovir disoproxil nó tenofovir alafenamide. Ná tabhair Viread mar aon le cógais ina bhfuil adefovir dipivoxil (leigheas a úsáidtear chun heipitíteas ainsealach B a chóireáil).

- **Tá sé an-tábhachtach a insint do dhochtúir do linbh má tá do leanbh ag glacadh cógais eile a d'fhéadfadh damáiste a dhéanamh dá duáin.**

Lena n-airítear:

- amíngliocóisíd, pentamidine nó vancaimícín (le haghaidh ionfhabhtú baictéarach),
 - amphotericin B (le haghaidh ionfhabhtú fungais),
 - foscarnet, ganciclovir, nó cidofovir (le haghaidh ionfhabhtú víreasach),
 - interleukin-2 (ailse a chóireáil),
 - adefovir dipivoxil (do HBV),
 - tacrolimus (chun an córas imdhíonachta a chur faoi chois),
 - drugaí frith-athlastach neamh-stéaróideach (NSAIDanna, chun pianta cnámh nó mataín a mhaolú)
- **Cógais eile ina bhfuil didanosine (le haghaidh ionfhabhtú VEID):** Is féidir le Viread a thógáil le cógais frithvíris eile ina bhfuil didanosine leibhéil didanosine san fhuil a ardú agus d'fhéadfadh sé comhaireamh cille CD4 a laghdú. Go hannamh, tuairiscíodh athlasadh na briseán agus an aigéadóis lachtaigh (aigéad lachtach iomarcach san fhuil), rud ba chúis leis an mbás uaireanta, nuair a tógadh cógais ina raibh tenofovir disoproxil agus didanosine le chéile. Déanfaidh dochtúir do linbh machnamh cúramach ar cé acu a chóireáil do leanbh le teaghlaim de tenofovir agus didanosine.
 - **Tá sé tábhachtach freisin a insint do dhochtúir** má tá do leanbh ag glacadh leledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir chun ionfhabhtú heipitíteas C a chóireáil.

Viread le bia agus deoch

Tabhair Viread le bia food (mar shampla, béile nó sneaiceanna).

Toircheas agus beathú cíche

Toircheas agus beathú cíche Má tá do leanbh torrach nó beathú cíche, nó má cheapann siad go bhféadfadh siad a bheith torrach, iarr comhairle ar dhochtúir nó cógaiseoir do linbh sula nglacfaidh siad an leigheas seo.

- **Má ghlac do leanbh Viread** le linn a dtoircheas, féadfaidh dochtúir do linbh tástálacha fola rialta agus tástálacha diagnóiseacha eile a iarraidh chun monatóireacht a dhéanamh ar fhorbairt an linbh. I leanaí ar ghlac a máithreacha cógais cosúil le Viread (NRTInna) le linn toirchis, ba mhó an tairbhe a bhain leis an gcosaint i gcoinne an víris ná an baol fo-iarsmaí.
- Má tá HBV ag do leanbh, agus má tugadh cóireáil dá leanbh chun tarchur heipitíteas B a chosc ag breith, d'fhéadfadh go mbeadh do leanbh in ann beathú cíche a dhéanamh ar a naíonán, ach labhair le dochtúir do linbh ar dtús chun tuilleadh eolais a fháil.
- Ní mholtar beathú cíche i máithreacha atá ina gcónaí le VEID toisc gur féidir ionfhabhtú VEID a chur ar aghaidh chuig an leanbh i mbainne cíche. Má tá do leanbh ag beathú cíche, nó ag smaoineamh ar bheathú cíche, **labhair le dochtúir do linbh a luaithe is féidir.**

Tiomáint agus meaisíní a úsáid

Is féidir le Viread meadhán a chur faoi deara. Má mhothaíonn do leanbh meadhánach agus Viread á thógáil aige/aici, ní ceadmhach dó/di **rothar a thiomáint nó a thiomána** agus ní ceadmhach dó/di aon uirlisí ná meaisíní a úsáid.

Tá lachtós i Viread

Inis le dochtúir do pháiste sula dtugann tú Viread. Má chuir dochtúir do linbh in iúl duit go bhfuil éadulaingt ag do leanbh ar roinnt siúcraí, déan teagmháil le dochtúir do linbh sula dtugann siad an táirge íocshláinte seo.

Tá sóidiam i Viread

Tá níos lú ná 1 mmol sóidiam (23 mg) in aghaidh an táibléid sa leigheas seo, is é sin le rá go bunúsach 'saor ó shóidiam'.

3. Conas Viread a ghlacadh

Ní mór do do leanbh an leigheas seo a ghlacadh i gcónaí díreach mar a dúirt a dochtúir nó potagéir leat. Fiafraigh de dochtúir nó poitigéir do leanbh mura bhfuil tú cinnte.

Is í an dáileog mholta...

- **Leanáí idir 6 bliana agus níos lú ná 12 bhliain d'aois a mheá ó 22 kg go níos lú ná 28 kg:**
1 táibléad gach lá le bia (mar shampla, béile nó sneaiceanna).

Tóg an cógas seo díreach mar a dúirt do dhochtúir leat i gcónaí.

Ní mór do do leanbh an dáileog atá molta ag a ndochtúir a ghlacadh i gcónaí. Is é seo a chinntiú go bhfuil a leigheas go hiomlán éifeachtach, agus chun an baol go bhforbrófaí frithsheasmhacht in aghaidh na cóireála a laghdú. Ná hathraigh an dáileog mura n-insíonn dochtúir do linbh duit.

Maidir le VEID, forordóidh dochtúir do linbh Viread le cógais frith-aisvíreasach eile.

Déan tagairt do bhileoga faisnéise othar na frith-aisvíreasach eile chun treoir a fháil maidir le conas na cógais sin a thógáil.

Má thógann do leanbh níos mó Viread ná mar ba chóir dó/di

Má thógann do leanbh an iomarca táibléad Viread de thaisme, d'fhéadfadh sé go mbeadh baol níos mó ann go mbeidh fo-iarsmaí féideartha acu leis an leigheas seo (féach roinn 4, *Fo-iarsmaí féideartha*). Déan teagmháil le dochtúir do linbh nó leis an rannóg éigeandála is gaire chun comhairle a fháil. Coinnigh an buidéal táibléid leat ionas gur féidir leat cur síos a dhéanamh go héasca ar an méid atá tógtha ag do leanbh.

Má dhéanann do leanbh dearmad Viread a ghlacadh

Tá sé tábhachtach gan dáileog de Viread a chailleadh. Má chailleann do leanbh dáileog, oibrigh amach cé chomh fada agus ba chóir dóibh é a thógáil.

- **Má tá sé níos lú ná 12 uair an chloig** tar éis é a ghlacadh de ghnáth, ba chóir dóibh é a ghlacadh chomh luath agus is féidir leo, agus ansin a gcéad dáileog eile a ghlacadh ag an am rialta.
- **Má tá sé níos mó ná 12 uair an chloig** ó ba chóir go mbeadh sé tógtha ag do leanbh, déan dearmad ar an dáileog a cailleadh. Fan agus tabhair an chéad dáileog eile ag an am rialta. Ná tabhair dáileog dhúbailte chun táibléad dearmadta a dhéanamh suas.

Má chaitheann do leanbh suas níos lú ná 1 uair an chloig tar éis Viread a thógáil, tabhair táibléad eile do do leanbh. Ní gá do do leanbh táibléad eile a thógáil má bhí siad tinn níos mó ná 1 uair an chloig tar éis Viread a thógáil.

Má stopann do leanbh ag tógáil Viread

Ní mór do do leanbh stop a chur le Viread gan comhairle a ndochtúir. D'fhéadfadh stopadh cóireála le Viread éifeachtacht na cóireála a mholann dochtúir do linbh a laghdú.

Má tá heipitíteas B nó VEID agus heipitíteas B le chéile ag do leanbh (comh-ionfhabhtú), tá sé an-tábhachtach gan stop a chur lena gcóireáil Viread gan labhairt le dochtúir do linbh ar dtús. Bhí tástálacha fola nó comharthaí ag roinnt othar a léiríonn go bhfuil a heipitíteas níos measa tar éis stop a chur le Viread. D'fhéadfadh tástálacha fola a bheith ag teastáil ó do leanbh ar feadh roinnt míonna tar éis stop a chur le cóireáil. I roinnt othar a bhfuil galar ae nó cioróis chun cinn orthu, ní mholtar cóireáil a stopadh mar d'fhéadfadh heipitíteas do linbh dul in olcas dá bharr.

- Labhair le dochtúir do linbh sula stopann do leanbh ag tógáil Viread ar chúis ar bith, go háirithe má tá aon fho-iarmhairtí ag do leanbh nó má tá tinneas eile air/uirthi.
- Inis do dhochtúir do linbh láithreach faoi chomharthaí nua nó neamhghnácha tar éis do leanbh stop a chur le cóireáil, go háirithe na hairíonna a bhaineann tú le hionfhabhtú heipitíteas B.
- Déan teagmháil le dochtúir do linbh sula dtosaíonn do leanbh ag glacadh táibléad Viread.

Má tá aon cheist eile agat maidir le húsáid an chógais seo, fiafraigh ar dhochtúir nó ar chógaiseoir do linbh.

4. Fo-iarsmaí féideartha

Le linn teiripe VEID d'fhéadfadh méadú a bheith ann ar mheáchan agus ar leibhéil lipidí fola agus glúcóis. Tá sé seo nasctha go páirteach le stíl sláinte agus saoil athchóirithe, agus i gcás lipidí fola uaireanta leis na cógais VEID féin. Déanfaidh dochtúir do linbh tástáil ar na hathruithe seo.

Fearacht gach cógas, d'fhéadfadh fo-iarsmaí a bheith ag dul leis an gcógas seo, cé nach dtagann siad ar gach duine.

Fo-iarsmaí tromchúiseacha a d'fhéadfadh a bheith ann: inis do dhochtúir do linbh láithreach

- Is **annamh** a bhíonn **aigéadóis lachtach** (aigéad lachtach iomarcach san fhuil) (is féidir leis difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach 1,000 othar) ach fo-iarsma tromchúiseach a d'fhéadfadh a bheith marfach. D'fhéadfadh na fo-iarsmaí seo a leanas a bheith ina gcomharthaí d'aigéadóis lachtaigh:
 - análú domhain, tapa
 - codlatacht
 - mothú tinn (masmas), a bheith tinn (urlacan) agus pian boilg

→ Má cheapann tú go bhféadfadh **aigéadóis lachtach a bheith ag do leanbh, déan teagmháil le dochtúir do linbh láithreach.**

Fo-iarsmaí tromchúiseacha eile a d'fhéadfadh a bheith ann

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **neamhchoitianta** (is féidir leis seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach othar 100):

- **pian sa bholg** (bolg) de bharr athlasadh na briseán
- damáiste do chealla fidín duáin

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **annamh** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach 1,000 othar):

- athlasadh na duáin, **ag dul thar a lán fuail agus tart mothú**
- athruithe ar **fhual** agus **pian drom** do linbh de bharr fadhbanna duáin, lena n-áirítear cliseadh duáin
- maolú ar na cnámha (le **pian cnámh** agus uaireanta mar thoradh ar bristeacha), a d'fhéadfadh tarlú mar gheall ar dhamáiste do chealla feadán duáin
- **ae sailleach**

→ Má cheapann tú go bhféadfadh aon cheann de na fo-iarsmaí tromchúiseacha seo a bheith ag do leanbh, labhair le dochtúir do linbh.

Fo-iarsmaí is minice

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **an-choitianta** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do 10 ar a laghad i ngach othar 100):

- buinneach, bheith tinn (urlacan), mothú tinn (masmas), meadhrán, gríos, mothú lag

D'fhéadfadh na nithe seo a leanas a bheith le feiceáil sna tástálacha freisin:

- laghduithe ar fhosfáit san fhuil

Fo-iarsmaí féideartha eile

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **coitianta** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 10 i ngach othar 100):

- suaimehneas, cailteanas de mhais cnámh

D'fhéadfadh na nithe seo a leanas a bheith le feiceáil sna tástálacha freisin:

- fadhbanna ae

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **neamhchoitianta** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach othar 100):

- Miondealú meatáin, pian meatáin nó laige

D'fhéadfadh na nithe seo a leanas a bheith le feiceáil sna tástálacha freisin:

- laghduithe ar photaisiam san fhuil
- creatinín méadaithe i bhfuil do linbh
- fadhbanna briseán

D'fhéadfadh miondealú na matán, maolú na gcnámh (le pian cnámh agus uaireanta bristeacha), pian sna matáin, laige sna matáin agus laghduithe ar photaisiam nó fosfáit san fhuil tarlú mar gheall ar dhamáiste do chealla feadán duáin.

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **annamh** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach 1,000 othar):

- pian sa bholg (bolg) de bharr athlasadh an ae
- at an duine, na liopaí, na teanga nó na scornach

Fo-iarsmaí a thuairisciú

Má fhaigheann do leanbh aon fo-iarmhairtí, labhair le dochtúir nó cógaiseoir do linbh. Agus aon fo-iarsmaí féideartha nach bhfuil liostaithe sa bhileog seo san áireamh. Is féidir leat fo-iarsmaí a thuairisciú go díreach tríd **an gcóras tuairiscithe náisiúnta atá liostaithe in Aguisín V**. Trí fo-iarsmaí a thuairisciú is féidir leat cabhrú le tuilleadh eolais a sholáthar ar shábháilteacht an chórais seo.

5. Conas Viread a stóráil

Coimeád an cógas seo as radharc agus as aimsiú leanaí.

Ná húsáid an leigheas seo tar éis an dáta éaga atá luaite ar an mbuidéal agus ar an gcartán i ndiaidh {EXP}. Tagraíonn an dáta éaga don lá deireanach den mhí sin.

Ní éilíonn an leigheas seo aon choinníollacha stórála speisialta.

Ná caith uait aon chógas trí fhuíolluisce nó dramhaíl tí. Fiafraigh de do phoitigéir conas córais nach n-úsáideann tú a thuilleadh a chaitheamh uait. Cuideoidh na bearta seo leis an gcomhshaol a chosaint.

6. Inneachar an phacáiste agus faisnéis eile

Cad atá i Viread

- Is é tenofovir **an tsubstaint ghníomhach**. Tá 163 mg de tenofovir disoproxil (mar fúmaráit) i ngach táibléad Viread.
- **Is iad na comhábhair eile** ceallalós micricriostalta (E460), stáirse réamhgeilitínithe, sóidiam trascharmallóis, monaihiodráit lachtós, agus stéarait mhaighnéisiam (E572) a dhéanann suas an croí taibléad, agus monaihiodráit lachtós, hiprimeallós (E464), dé-ocsaíd tíotáiniam (E171) agus gliocról trí-aicéatáit (E1518) a dhéanann suas an sciath taibléad. Déan tagairt de chuid 2 "Tá lactós i Viread".

An chuma atá ar Viread agus inneachar an phacáiste

Tá táibléad Viread 163 mg scannán-brataithe bán, cruinn-chruthach, táibléad scannán-brataithe, 10.7 mm ar trastomhas, debossed ar thaobh amháin le "GSI" agus ar an taobh eile le "200". Soláthraítear táibléid-scannánaithe Viread 163 mg i mbuidéil ina bhfuil 30 táibléad. Tá triomúcháin glóthach shilice i ngach buidéal nach mór a choinneáil sa bhuidéal chun cabhrú le do tháibléid a chosaint. Tá an triomúcháin glóthach shilice le fáil i saicín nó ceanastar ar leith agus níor chóir é a shlogadh.

Tá na méideanna pacáiste seo a leanas ar fáil: cartáin sheachtracha ina bhfuil 1 bhuidéal de 30 táibléad scannán-brataithe agus 3 bhuidéal de 30 táibléad scannán-brataithe. Ní féidir gach méid paicéid a chur ar an margadh.

Sealbhóir an Údaraithe Margaíochta agus an Monaróir

Sealbhóir an Údaraithe Margaíochta:
Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill
Contae Corcaí, T45 DP77
Éire

Monaróir:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
Contae Corcaí
Éire

Maidir le haon fhaisnéis faoin gcógas seo, téigh i dteagmháil le hionadaí áitiúil Shealbhóir an Údaráithe Margaíochta:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Teil.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

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

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Éire

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 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 Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

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
Teil: + 46 (0) 8 5057 1849

An Ríocht Aontaithe (Tuaisceart Éireann)

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 44 (0) 8000 113 700

Rinneadh athbhreithniú den uair dheireanach ar an mbileog seo i {MM/BBBB}.

Tá faisnéis mhionsonraithe faoin leigheas seo ar fáil ar shuíomh gréasáin na Gníomhaireachta Leigheasra Eorpaí: <http://www.ema.europa.eu>

Bileog pacáiste: Eolas don úsáideoir

Viread 204 mg táibléad-scannán-brataithe tenofovir disoproxil

Léigh an bhileog seo go léir go cúramach sula dtosaíonn do leanbh ag glacadh an leigheas seo mar go bhfuil faisnéis thábhachtach ann duit.

- Coinnigh an bhileog seo. B'fhéidir go dteastódh uait í a léamh arís.
- Má tá aon cheist eile agat, cuir ceist ar dhochtúir nó cógaiseoir do linbh.
- Tá an leigheas seo forordaithe do do leanbh amháin. Ná cuir ar aghaidh chuig daoine eile é. D'fhéadfadh sé dochar a dhéanamh dóibh, fiú más ionann na comharthaí breoiteachta atá orthu agus a bhí ort féin.
- Má fhaigheann do leanbh aon fo-iarmhairtí, labhair le dochtúir nó cógaiseoir do linbh. Agus aon fho-iarsmaí féideartha nach bhfuil liostaithe sa bhileog seo san áireamh. Féach roinn 4.

Cad atá sa bhileog seo

1. Cad é Viread agus cén úsáid a bhaintear as
2. Cad is Viread ann agus cad chuige a n-úsáidtear é
3. Conas Viread a ghlacadh
4. Fo-iarsmaí féideartha
5. Conas Viread a stóráil
6. Inneachar an phacáiste agus faisnéis eile

1. Cad é Viread agus cén úsáid a bhaintear as

Faightear an substaint ghníomhach *tenofovir disoproxil* i Viread. Is leigheas *frith-aisvireasacha* nó frithvireasach é an tsubstaint ghníomhach seo a úsáidtear chun ionfhabhtú VEID nó HBV nó an dá cheann a chóireáil. Is *gabhdóir tras-scriptáis droim ar ais núicléitíd* é Tenofovir, ar a dtugtar NRTI go ginearálta agus oibríonn sé trí chur isteach ar ghnáthoibriú einsíme (i *tras-scriptáis droim ar ais* VEID, i *bpolaiméir DNA* heipitéas B) atá riachtanach do na víris iad féin a atáirgeadh. I VEID ba cheart Viread a úsáid i gcónaí in éineacht le cógais eile chun ionfhabhtú VEID a chóireáil.

Is cóireáil iad táibléid Viread 204 mg le haghaidh ionfhabhtú VEID (Víreas Easnamh Dhaonna).

Tá táibléad Viread 204 mg le húsáid i leanaí. Níl siad oiriúnach ach le haghaidh:

- **leanaí idir 6 bliana agus níos lú ná 12 bliana**
- **a mheáchan ó 28 kg go níos lú ná 35 kg**
- **ar cuireadh cóireáil orthu cheana féin** le cógais eile VEID nach bhfuil lán-éifeachtach a thuilleadh mar gheall ar fhorbairt na friotaíochta, nó a bhfuil fo-iarmhairtí ina gcúis leo.

Is cóireáil freisin iad táibléad Viread 204 mg le haghaidh heipitéas B ainsealach, ionfhabhtú le HBV (víreas heipitéas B).

Tá táibléad Viread 204 mg le húsáid i leanaí. Níl siad oiriúnach ach le haghaidh:

- **leanaí idir 6 bliana agus níos lú ná 12 bliana**
- **a mheáchan ó 28 kg go níos lú ná 35 kg**

Ní gá VEID a bheith ag do leanbh le go gcuirfear Viread le haghaidh HBV air.

Ní leigheas é an leigheas seo ar ionfhabhtú VEID. Agus Viread á ghlacadh agat, d'fhéadfadh ionfhabhtuithe nó tinnis eile a bhaineann le hionfhabhtú VEID a bheith ar do leanbh fós. Is féidir le do leanbh HBV a chur ar aghaidh chuig daoine eile freisin, mar sin tá sé tábhachtach réamhchúraimí a ghlacadh chun daoine eile a ionfhabhtú a sheachaint.

2. Cad is Viread ann agus cad chuige a n-úsáidtear é

Ná tabhair Viread

- **Má tá ailléirgeach** ag do leanbh le tenofovir, tenofovir disoproxil nó aon cheann de chomhábhair eile na míochaine seo atá liostaithe i gcuid 6.

→ Má bhaineann sé seo le do leanbh, **inis dá ndochtúir láithreach agus ná tabhair Viread.**

Rabhaidh agus réamhchúraimí

- Maidir le VEID, níl táibléid Viread 204 mg oiriúnach ach **do leanaí ar cuireadh cóireáil orthu cheana féin** le leigheasanna eile VEID nach bhfuil lán-éifeachtach a thuilleadh mar gheall ar fhorbairt friotaíochta, nó a bhfuil fo-iarmhairtí ina gcúis leo.
- **Seiceáil aois agus meáchan do linbh** féachaint an bhfuil táibléad Viread 204 mg oiriúnach, féach *Leanaí agus ógánaigh*.

Ní laghdaíonn Viread an baol HBV a chur ar aghaidh chuig daoine eile trí theagmháil ghnéasach nó éilliú fola. Pléigh le dochtúir do linbh na réamhchúraimí is gá chun daoine eile a ionfhabhtú.

Labhair le dochtúir nó cógaiseoir do linbh roimh Viread a thabhairt.

- **Má bhí galar duáin ar do leanbh nó má léirigh tástálacha fadhbanna lena n-duáin.** Níor cheart Viread a thabhairt do leanaí a bhfuil fadhbanna duáin acu cheana féin. D'fhéadfadh tionchar a bheith ag Viread ar dhuáin do linbh le linn cóireála. Sula dtosaíonn tú ar chóireáil, féadfaidh dochtúir do linbh tástálacha fola a ordú chun feidhm duáin do linbh a mheasúnú. Féadfaidh dochtúir do linbh tástálacha fola a ordú le linn cóireála freisin chun monatóireacht a dhéanamh ar conas a oibríonn duáin do linbh.

De ghnáth ní thógtar Viread le cógais eile a d'fhéadfadh damáiste a dhéanamh d'uáin do linbh (féach *Leigheasanna Eile agus Viread*). Mura féidir é seo a sheachaint, déanfaidh dochtúir do linbh monatóireacht ar fheidhm duáin do linbh uair sa tseachtain.

- **Má tá do leanbh ag fulaingt ó oistéapóróis,** go bhfuil stair briste cnámh aige nó má tá fadhbanna aige lena chnámha.

D'fhéadfadh fadhbanna cnámha (léiriú mar phian cnámh leanúnach nó ag dul in olcas agus uaireanta bristeacha mar thoradh air) tarlú freisin de bharr damáiste do chealla tubule duán (féach cuid 4, Fo-iarmhairtí féideartha). Inis do dhochtúir do linbh má tá pian cnámh nó bristeacha ag do leanbh.

Féadfaidh tenofovir disoproxil a bheith ina chúis le caillteanas mais cnámh freisin. Chonacthas an caillteanas cnámh is suntasaí i staidéir chliniciúla nuair a cuireadh cóireáil ar othair le tenofovir disoproxil i gcomhar le coscaire próitéáis treisithe.

Tríd is tríd, tá éifeachtaí tenofovir disoproxil ar shláinte cnámh fadtéarmach agus riosca briste amach anseo in othair fásta agus péidiatraiceach éiginnte.

D'fhéadfadh roinnt othar aosach a bhfuil VEID ag glacadh teiripe fhrith-aisvíreasach teaghlaim orthu galar cnámh a fhorbairt ar a dtugtar oistéa-neacróis (bás fíocháin chnámh de bharr caillteanas soláthair fola don chnámh). D'fhéadfadh go mbeadh fad na teiripe antiretroviral teaghlaim, úsáid corticosteroid, tomhaltas alcóil, imdhíonacht dian, innéacs mais comhlacht níos airde, i measc daoine eile, ar chuid de na fachtóirí riosca go leor chun an galar seo a fhorbairt. Is iad comharthaí osteonecrosis ná stiffness comhpháirteach, pianta agus pianta (go háirithe na cromáin, na glúine agus an ghualainn) agus deacracht le gluaiseacht. Má thugann tú aon cheann de na hairíonna seo faoi deara inis do dhochtúir do linbh.

- **Labhair le dochtúir do linbh má tá stair de ghalar ae ag do leanbh, heipitíteas san áireamh.** Tá riosca níos airde ag othair a bhfuil galar ae orthu, lena n-áirítear heipitíteas B nó C ainsealach, a gcuirtear cóireáil orthu le frith-aisvíreasach, go dtarlóidh aeifeachtaí tromchúiseacha agus a d'fhéadfadh a bheith marfach. Má tá ionfhabhtú heipitíteas B ar do leanbh, déanfaidh dochtúir do linbh an chóireáil is fearr dó a mheas go cúramach. Má tá stair de ghalar ae nó ionfhabhtú ainsealach heipitíteas B ar do leanbh, féadfaidh dochtúir do linbh tástálacha fola a dhéanamh chun monatóireacht a dhéanamh ar fheidhm ae an linbh.
- **Bí ag faire amach do ionfhabhtuithe.** Má tá ionfhabhtú VEID (SEIF) chun cinn ag do leanbh agus má tá ionfhabhtú air/uirthi, féadfaidh sé comharthaí ionfhabhtaithe agus athlasadh a fhorbairt nó comharthaí ionfhabhtaithe atá ann cheana féin a dhul in olcas a luaithe a chuirtear tús le cóireáil le Viread. Féadfaidh na hairíonna seo a léiriú go bhfuil córas imdhíonachta feabhsaithe chorp do linbh ag troid in aghaidh ionfhabhtú. Bí ag faire amach le haghaidh comharthaí athlasadh nó ionfhabhtaithe go luath tar éis do do leanbh tosú ag glacadh Viread. Má thugann tú comharthaí athlasadh nó ionfhabhtú faoi deara, **inis do dhochtúir do linbh láithreach.**

Chomh maith leis na hionfhabhtuithe faille, d'fhéadfadh neamhoird uathdhíonachta (coinníoll a tharlaíonn nuair a ionsaíonn an córas imdhíonachta fíochán coirp sláintiúil) tar éis do leanbh tosú ag glacadh cógais chun a ionfhabhtú VEID a chóireáil. Féadfaidh neamhoird autoimmune tarlú go leor míonna tar éis thús na cóireála. Má thugann tú faoi deara go bhfuil aon chomharthaí ionfhabhtaithe nó comharthaí eile ag do leanbh mar laige matáin, laige ag tosú sna lámha agus na cosa agus ag bogadh suas i dtreo stoc an chomhlachta, pamparnaí, crith nó hipirghníomhaíocht, cuir in iúl do dhochtúir do linbh láithreach. cóireáil riachtanach.

Leanaí agus ógánaigh

Níl táibléid Viread 204 mg oiriúnach ach amháin le haghaidh:

- **Leanaí ionfhabhtaithe VEID-1 idir 6 bliana d'aois agus níos lú ná 12 bhliain d'aois a mheá ó 28 kg go níos lú ná 35 kg ar caitheadh leo cheana féin** le cógais VEID eile nach bhfuil éifeachtach go hiomlán a thuilleadh mar gheall ar fhriotaíocht a fhorbairt, nó a bhfuil fo-iarsmaí mar thoradh orthu
- **Leanaí ionfhabhtaithe HBV idir 6 bliana d'aois agus níos lú ná 12 bhliain d'aois a mheá ó 28 kg go níos lú ná 35 kg**

Níl táibléid Viread 204 mg oiriúnach do na grúpaí seo a leanas:

- **Ní do leanaí a mheánn faoi 28 kg nó 35 kg agus os a chionn.** Déan teagmháil le dochtúir do linbh má tá do leanbh lasmuigh den mheáchan ceadaithe.
- **Ní do leanaí agus do dhéagóirí faoi bhun 6 bliana d'aois nó 12 bhliain d'aois agus os a chionn.**

Le haghaidh dosage féach cuid 3, *Conas Viread a ghlacadh*.

Cógais eile agus Viread

Inis do dhochtúir nó cógaiseoir do linbh má tá siad ag tógáil, má thóg siad aon chógais eile le déanaí nó má d'fhéadfadh siad aon chógais eile a thógáil.

- **Ná stop aon chógais frith-VEID** atá forordaithe ag dochtúir do linbh nuair a thosaíonn siad Viread má tá HBV agus VEID acu araon.
- **Ná tabhair Viread** má tá do leanbh ag glacadh cógais eile cheana féin ina bhfuil tenofovir disoproxil nó tenofovir alafenamide. Ná tabhair Viread mar aon le cógais ina bhfuil adefovir dipivoxil (leigheas a úsáidtear chun heipitíteas ainsealach B a chóireáil).

- **Tá sé an-tábhachtach a insint do dhochtúir do linbh má tá do leanbh ag glacadh cógais eile a d'fhéadfadh damáiste a dhéanamh dá duáin.**

Lena n-airítear:

- amíngliocóisíd, pentamidine nó vancaimícín (le haghaidh ionfhabhtú baictéarach),
 - amphotericin B (le haghaidh ionfhabhtú fungais),
 - foscarnet, ganciclovir, nó cidofovir (le haghaidh ionfhabhtú víreasach),
 - interleukin-2 (ailse a chóireáil),
 - adefovir dipivoxil (do HBV),
 - tacrolimus (chun an córas imdhíonachta a chur faoi chois),
 - drugaí frith-athlastach neamh-stéaróideach (NSAIDanna, chun pianta cnámh nó mataín a mhaolú)
- **Cógais eile ina bhfuil didanosine (le haghaidh ionfhabhtú VEID):** Is féidir le Viread a thógáil le cógais frithvíris eile ina bhfuil didanosine leibhéil didanosine san fhuil a ardú agus d'fhéadfadh sé comhaireamh cille CD4 a laghdú. Go hannamh, tuairiscíodh athlasadh na briseán agus an aigéadóis lachtaigh (aigéad lachtach iomarcach san fhuil), rud ba chúis leis an mbás uaireanta, nuair a tógadh cógais ina raibh tenofovir disoproxil agus didanosine le chéile. Déanfaidh dochtúir do linbh machnamh cúramach ar cé acu a chóireáil do leanbh le teaghlaim de tenofovir agus didanosine.
 - **Tá sé tábhachtach freisin a insint do dhochtúir** má tá do leanbh ag glacadh leledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir chun ionfhabhtú heipitíteas C a chóireáil.

Viread le bia agus deoch

Tabhair Viread le bia food (mar shampla, béile nó sneaiceanna).

Toircheas agus beathú cíche

Toircheas agus beathú cíche Má tá do leanbh torrach nó beathú cíche, nó má cheapann siad go bhféadfadh siad a bheith torrach, iarr comhairle ar dhochtúir nó cógaiseoir do linbh sula nglacfaidh siad an leigheas seo.

- **Má ghlac do leanbh Viread** le linn a dtoircheas, féadfaidh dochtúir do linbh tástálacha fola rialta agus tástálacha diagnóiseacha eile a iarraidh chun monatóireacht a dhéanamh ar fhorbairt an linbh. I leanaí ar ghlac a máithreacha cógais cosúil le Viread (NRTInna) le linn toirchis, ba mhó an tairbhe a bhain leis an gcosaint i gcoinne an víris ná an baol fo-iarsmaí.
- Má tá HBV ag do leanbh, agus má tugadh cóireáil dá leanbh chun tarchur heipitíteas B a chosc ag breith, d'fhéadfadh go mbeadh do leanbh in ann beathú cíche a dhéanamh ar a naíonán, ach labhair le dochtúir do linbh ar dtús chun tuilleadh eolais a fháil.
- Ní mholtar beathú cíche i máithreacha atá ina gcónaí le VEID toisc gur féidir ionfhabhtú VEID a chur ar aghaidh chuig an leanbh i mbainne cíche. Má tá do leanbh ag beathú cíche, nó ag smaoineamh ar bheathú cíche, **labhair le dochtúir do linbh a luaithe is féidir.**

Tiomáint agus meaisíní a úsáid

Is féidir le Viread meadhán a chur faoi deara. Má mhothaíonn do leanbh meadhánach agus Viread á thógáil aige/aici, ní ceadmhach dó/di **rothar a thiomáint nó a thiomána** agus ní ceadmhach dó/di aon uirlisí ná meaisíní a úsáid.

Tá lachtós i Viread

Inis le dochtúir do pháiste sula dtugann tú Viread. Má chuir dochtúir do linbh in iúl duit go bhfuil éadulaingt ag do leanbh ar roinnt siúcraí, déan teagmháil le dochtúir do linbh sula dtugann siad an táirge íocshláinte seo.

Tá sóidiam i Viread

Tá níos lú ná 1 mmol sóidiam (23 mg) in aghaidh an táibléid sa leigheas seo, is é sin le rá go bunúsach 'saor ó shóidiam'.

3. Conas Viread a ghlacadh

Ní mór do do leanbh an leigheas seo a ghlacadh i gcónaí díreach mar a dúirt a dochtúir nó potagéir leat. Fiafraigh de dochtúir nó poitigéir do leanbh mura bhfuil tú cinnte.

Is í an dáileog mholta...

- **Leanáí idir 6 bliana agus níos lú ná 12 bhliain d'aois a mheá ó 28 kg go níos lú ná 35 kg:**
1 táibléad gach lá le bia (mar shampla, béile nó sneaiceanna).

Tóg an cógas seo díreach mar a dúirt do dhochtúir leat i gcónaí.

Ní mór do do leanbh an dáileog atá molta ag a ndochtúir a ghlacadh i gcónaí. Is é seo a chinntiú go bhfuil a leigheas go hiomlán éifeachtach, agus chun an baol go bhforbrófaí frithsheasmhacht in aghaidh na cóireála a laghdú. Ná hathraigh an dáileog mura n-insíonn dochtúir do linbh duit.

Maidir le VEID, forordóidh dochtúir do linbh Viread le cógais frith-aisvíreasach eile.

Déan tagairt do bhileoga faisnéise othar na frith-aisvíreasach eile chun treoir a fháil maidir le conas na cógais sin a thógáil.

Má thógann do leanbh níos mó Viread ná mar ba chóir dó/di

Má thógann do leanbh an iomarca táibléad Viread de thaisme, d'fhéadfadh sé go mbeadh baol níos mó ann go mbeidh fo-iarsmaí féideartha acu leis an leigheas seo (féach roinn 4, *Fo-iarsmaí féideartha*). Déan teagmháil le dochtúir do linbh nó leis an rannóg éigeandála is gaire chun comhairle a fháil. Coinnigh an buidéal táibléid leat ionas gur féidir leat cur síos a dhéanamh go héasca ar an méid atá tógtha ag do leanbh.

Má dhéanann do leanbh dearmad Viread a ghlacadh

Tá sé tábhachtach gan dáileog de Viread a chailleadh. Má chailleann do leanbh dáileog, oibrigh amach cé chomh fada agus ba chóir dóibh é a thógáil.

- **Má tá sé níos lú ná 12 uair an chloig** tar éis é a ghlacadh de ghnáth, ba chóir dóibh é a ghlacadh chomh luath agus is féidir leo, agus ansin a gcéad dáileog eile a ghlacadh ag an am rialta.
- **Má tá sé níos mó ná 12 uair an chloig** ó ba chóir go mbeadh sé tógtha ag do leanbh, déan dearmad ar an dáileog a cailleadh. Fan agus tabhair an chéad dáileog eile ag an am rialta. Ná tabhair dáileog dhúbailte chun táibléad dearmadta a dhéanamh suas.

Má chaitheann do leanbh suas níos lú ná 1 uair an chloig tar éis Viread a thógáil, tabhair táibléad eile do do leanbh. Ní gá do do leanbh táibléad eile a thógáil má bhí siad tinn níos mó ná 1 uair an chloig tar éis Viread a thógáil.

Má stopann do leanbh ag tógáil Viread

Ní mór do do leanbh stop a chur le Viread gan comhairle a ndochtúir. D'fhéadfadh stopadh cóireála le Viread éifeachtacht na cóireála a mholann dochtúir do linbh a laghdú.

Má tá heipitíteas B nó VEID agus heipitíteas B le chéile ag do leanbh (comh-ionfhabhtú), tá sé an-tábhachtach gan stop a chur lena gcóireáil Viread gan labhairt le dochtúir do linbh ar dtús. Bhí tástálacha fola nó comharthaí ag roinnt othar a léiríonn go bhfuil a heipitíteas níos measa tar éis stop a chur le Viread. D'fhéadfadh tástálacha fola a bheith ag teastáil ó do leanbh ar feadh roinnt míonna tar éis stop a chur le cóireáil. I roinnt othar a bhfuil galar ae nó cioróis chun cinn orthu, ní mholtar cóireáil a stopadh mar d'fhéadfadh heipitíteas do linbh dul in olcas dá bharr.

- Labhair le dochtúir do linbh sula stopann do leanbh ag tógáil Viread ar chúis ar bith, go háirithe má tá aon fho-iarmhairtí ag do leanbh nó má tá tinneas eile air/uirthi.
- Inis do dhochtúir do linbh láithreach faoi chomharthaí nua nó neamhghnácha tar éis do leanbh stop a chur le cóireáil, go háirithe na hairíonna a bhaineann tú le hionfhabhtú heipitíteas B.
- Déan teagmháil le dochtúir do linbh sula dtosaíonn do leanbh ag glacadh táibléad Viread.

Má tá aon cheist eile agat maidir le húsáid an chógais seo, fiafraigh ar dhochtúir nó ar chógaiseoir do linbh.

4. Fo-iarsmaí féideartha

Le linn teiripe VEID d'fhéadfadh méadú a bheith ann ar mheáchan agus ar leibhéil lipidí fola agus glúcóis. Tá sé seo nasctha go páirteach le stíl sláinte agus saoil athchóirithe, agus i gcás lipidí fola uaireanta leis na cógais VEID féin. Déanfaidh dochtúir do linbh tástáil ar na hathruithe seo.

Fearacht gach cógas, d'fhéadfadh fo-iarsmaí a bheith ag dul leis an gcógas seo, cé nach dtagann siad ar gach duine.

Fo-iarsmaí tromchúiseacha a d'fhéadfadh a bheith ann: inis do dhochtúir do linbh láithreach

- Is **annamh** a bhíonn **aigéadóis lachtach** (aigéad lachtach iomarcach san fhuil) (is féidir leis difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach 1,000 othar) ach fo-iarsma tromchúiseach a d'fhéadfadh a bheith marfach. D'fhéadfadh na fo-iarsmaí seo a leanas a bheith ina gcomharthaí d'aigéadóis lachtaigh:

- análú domhain, tapa
- codlatacht
- mothú tinn (masmas), a bheith tinn (urlacan) agus pian boilg

→ Má cheapann tú go bhféadfadh aigéadóis lachtach a bheith ag do leanbh, déan teagmháil le dochtúir do linbh láithreach.

Fo-iarsmaí tromchúiseacha eile a d'fhéadfadh a bheith ann

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **neamhchoitianta** (is féidir leis seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach othar 100):

- **pian sa bholg** (bolg) de bharr athlasadh na briseán
- damáiste do chealla fidín duáin

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **annamh** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach 1,000 othar):

- athlasadh na duáin, **ag dul thar a lán fuail agus tart mothú**
- athruithe ar **fhual** agus **pian drom** do linbh de bharr fadhbanna duáin, lena n-áirítear cliseadh duáin
- maolú ar na cnámha (le pian cnámh agus uaireanta mar thoradh ar bristeacha), a d'fhéadfadh tarlú mar gheall ar dhamáiste do chealla feadán duáin
- **ae sailleach**

→ Má cheapann tú go bhféadfadh aon cheann de na fo-iarsmaí tromchúiseacha seo a bheith ag do leanbh, labhair le dochtúir do linbh.

Fo-iarsmaí is minice

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **an-choitianta** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do 10 ar a laghad i ngach othar 100):

- buinneach, bheith tinn (urlacan), mothú tinn (masmas), meadhrán, gríos, mothú lag

D'fhéadfadh na nithe seo a leanas a bheith le feiceáil sna tástálacha freisin:

- laghduithe ar fhosfáit san fhuil

Fo-iarsmaí féideartha eile

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **coitianta** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 10 i ngach othar 100):

- suaimehneas, cailteanas de mhais cnámh

D'fhéadfadh na nithe seo a leanas a bheith le feiceáil sna tástálacha freisin:

- fadhbanna ae

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **neamhchoitianta** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach othar 100):

- Miondealú meatáin, pian meatáin nó laige

D'fhéadfadh na nithe seo a leanas a bheith le feiceáil sna tástálacha freisin:

- laghduithe ar photaisiam san fhuil
- creatinín méadaithe i bhfuil do linbh
- fadhbanna briseán

D'fhéadfadh miondealú na matán, maolú na gcnámh (le pian cnámh agus uaireanta bristeacha), pian sna matáin, laige sna matáin agus laghduithe ar photaisiam nó fosfáit san fhuil tarlú mar gheall ar dhamáiste do chealla feadán duáin.

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **annamh** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach 1,000 othar):

- pian sa bholg (bolg) de bharr athlasadh an ae
- at an duine, na liopaí, na teanga nó na scornach

Fo-iarsmaí a thuairisciú

Má fhaigheann do leanbh aon fo-iarmhairtí, labhair le dochtúir nó cógaiseoir do linbh. Agus aon fo-iarsmaí féideartha nach bhfuil liostaithe sa bhileog seo san áireamh. Is féidir leat fo-iarsmaí a thuairisciú go díreach tríd **an gcóras tuairiscithe náisiúnta atá liostaithe in Aguisín V**. Trí fo-iarsmaí a thuairisciú is féidir leat cabhrú le tuilleadh eolais a sholáthar ar shábháilteacht an chórais seo.

5. Conas Viread a stóráil

Coimeád an cógas seo as radharc agus as aimsiú leanaí.

Ná húsáid an leigheas seo tar éis an dáta éaga atá luaite ar an mbuidéal agus ar an gcartán i ndiaidh {EXP}. Tagraíonn an dáta éaga don lá deireanach den mhí sin.

Ní éilíonn an leigheas seo aon choinníollacha stórála speisialta.

Ná caith uait aon chógas trí fhuíolluisce nó dramhaíl tí. Fiafraigh de do phoitigéir conas cógais nach n-úsáideann tú a thuilleadh a chaitheamh uait. Cuideoidh na bearta seo leis an gcomhshaol a chosaint.

6. Inneachar an phacáiste agus faisnéis eile

Cad atá i Viread

- Is é tenofovir **an tsubstaint ghníomhach**. Tá 204 mg de tenofovir disoproxil (mar fúmaráit) i ngach táibléad Viread.
- **Is iad na comhábhair eile** ceallalós micricriostalta (E460), stáirse réamhgeilitínithe, sóidiam trascharmallóis, monaihiodráit lachtós, agus stéarait mhaighnéisiam (E572) a dhéanann suas an croí taibléad, agus monaihiodráit lachtós, hiprimeallós (E464), dé-ocsaíd tíotáiniam (E171) agus gliocról trí-aicéatáit (E1518) a dhéanann suas an sciath taibléad. Déan tagairt de chuid 2 "Tá lactós i Viread".

An chuma atá ar Viread agus inneachar an phacáiste

Tá táibléad Viread 204 mg scannán-brataithe bán, capsúl-chruthach, táibléad scannán-brataithe, de thoisí 15.4 mm x 7.3 mm, debossed ar thaobh amháin le "GSI" agus ar an taobh eile le "250". Soláthraítear táibléid-scannánaithe Viread 204 mg i mbuidéil ina bhfuil 30 táibléad. Tá triomúcháin glóthach shilice i ngach buidéal nach mór a choinneáil sa bhuidéal chun cabhrú le do tháibléid a chosaint. Tá an triomúcháin glóthach shilice le fáil i saicín nó ceanastar ar leith agus níor chóir é a shlogadh.

Tá na méideanna pacáiste seo a leanas ar fáil: cartáin sheachtracha ina bhfuil 1 bhuidéal de 30 táibléad scannán-brataithe agus 3 bhuidéal de 30 táibléad scannán-brataithe. Ní féidir gach méid paicéid a chur ar an margadh.

Sealbhóir an Údaraithe Margaíochta agus an Monaróir

Sealbhóir an Údaraithe Margaíochta:

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

Contae Corcaí, T45 DP77

Éire

Monaróir:

Gilead Sciences Ireland UC

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

Contae Corcaí

Éire

Maidir le haon fhaisnéis faoin gcógas seo, téigh i dteagmháil le hionadaí áitiúil Shealbhóir an Údaraithe Margaíochta:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC

Teil: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC

Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.

Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC

Teil.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC

Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH

Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.

Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC

Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Österreich

Gilead Sciences GesmbH

Tel: + 43 1 260 830

España

Gilead Sciences, S.L.

Tel: + 34 91 378 98 30

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 262 8702

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Éire

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 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 Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

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
Teil: + 46 (0) 8 5057 1849

An Ríocht Aontaithe (Tuaisceart Éireann)

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 44 (0) 8000 113 700

Rinneadh athbhreithniú den uair dheireanach ar an mbileog seo i {MM/BBBB}.

Tá faisnéis mhionsonraithe faoin leigheas seo ar fáil ar shuíomh gréasáin na Gníomhaireachta
Leigheasra Eorpaí: <http://www.ema.europa.eu>

Bileog phacáiste: Eolas don othar

Viread 245 mg táibléad-scannán-brataithe tenofovir disoproxil

Léigh an bhileog seo ar fad go cruinn sula dtosóidh tú an cógas seo a thógáil mar go bhfuil faisnéis thábhachtach inti duit.

- Coinnigh an bhileog seo. B'fhéidir go dteastódh uait í a léamh arís.
- Má tá aon cheist eile agat, fiafraigh de do dhochtúir nó do phoitigéir.
- Duitse amháin a ordáíodh an cógas seo. Ná cuir ar aghaidh chuig daoine eile é. D'fhéadfadh sé dochar a dhéanamh dóibh, fiú más ionann na comharthaí breoiteachta atá orthu agus a bhí ort féin.
- Má bhíonn aon fho-iarsmaí ort, labhair le do dhochtúir nó do phoitigéir. Agus aon fho-iarsmaí féideartha nach bhfuil liostaithe sa bhileog seo san áireamh. Féach roinn 4.

Cad atá sa bhileog seo

1. Cad é Viread agus cén úsáid a bhaintear as
2. An t-eolas a theastaíonn uait sula dtógann tú Viread.
3. Conas Viread a ghlacadh
4. Fo-iarsmaí féideartha
5. Conas Viread a stóráil
6. Inneachar an phacáiste agus faisnéis eile

Má tá Viread forordaithe do do leanbh, tabhair faoi deara go bhfuil an t-eolas ar fad sa bhileog seo dírithe ar do leanbh (sa chás seo léigh "do leanbh" in ionad "tú").

1. Cad é Viread agus cén úsáid a bhaintear as

Faightear an substaint ghníomhach *tenofovir disoproxil* i Viread. Is leigheas *frith-aisvíreasacha* nó frithvíreasach é an tsubstaint ghníomhach seo a úsáidtear chun ionfhabhtú VEID nó HBV nó an dá cheann a chóireáil. Is *gabhdóir tras-scriptáis droim ar ais nucleotíd* é Tenofovir, ar a dtugtar NRTI go ginearálta agus oibríonn sé trí chur isteach ar ghnáthoibriú einsímí (i *tras-scriptáis droim ar ais* VEID; i *bpolaiméir DNA* heipitíteas B) atá riachtanach do na víris iad féin a atáirgeadh. I VEID ba cheart Viread a úsáid i gcónaí in éineacht le cógais eile chun ionfhabhtú VEID a chóireáil.

Is cóireáil iad táibléid Viread 245 mg le haghaidh ionfhabhtú VEID (Víreas Easnaimh Dhaonna). Tá na táibléid oiriúnach do:

- **dhaoine fásta**
- **ógánaigh idir 12 agus níos lú ná 18 mbliana d'aois ar caitheadh leo cheana féin** le cógais VEID eile nach bhfuil éifeachtach go hiomlán a thuilleadh mar gheall ar fhriotaíocht a fhorbairt, nó a bhfuil fo-iarsmaí mar thoradh orthu.

Is cóireáil freisin iad táibléad Viread 245 mg le haghaidh heipitíteas B ainsealach, ionfhabhtú le HBV (víreas heipitíteas B). Tá na táibléid oiriúnach do:

- **dhaoine fásta**
- **déagóirí idir 12 bhliain d'aois.**

Ní gá duit VEID a bheith agat le cóireáil le Viread do HBV.

Ní leigheas é an leigheas seo ar ionfhabhtú VEID. Agus Viread á ghlacadh agat, d'fhéadfá ionfhabhtuithe nó tinnis eile a bhaineann le hionfhabhtú VEID a fhorbairt fós. Is féidir leat HBV a chur ar aghaidh chuig daoine eile freisin, mar sin tá sé tábhachtach réamhchúraimí a ghlacadh chun ionfhabhtú daoine eile a sheachaint.

2. An t-eolas a theastaíonn uait sula dtógann tú Viread.

Ná tóg Viread

- **Má tá tú ailléirgeach le** tenofovir, tenofovir disoproxil nó aon cheann de na comhábhair eile den leigheas seo atá liostaithe i gcuid 6.

→ Má bhaineann sé seo leat, **inis do dhochtúir láithreach agus ná tóg Viread.**

Rabhaidh agus réamhchúraimí

Ní laghdaíonn Viread an baol HBV a chur ar aghaidh chuig daoine eile trí theagmháil ghnéasach nó éilliú fola. Ní mór duit leanúint de réamhchúraimí a ghlacadh chun é seo a sheachaint.

Labhair le do dhochtúir nó cógaiseoir sula nglacfaidh tú Viread.

- **Má bhí galar duáin ort nó má léirigh tástálacha fadhbanna le do duáin.** Níor chóir Viread a thabhairt do dhéagóirí a bhfuil fadhbanna duáin acu cheana féin. Sula dtosaíonn tú ar chóireáil, féadfaidh do dhochtúir tástálacha fola a ordú chun d'fheidhm duáin a mheas. D'fhéadfadh viread dul i bhfeidhm ar do duáin le linn cóireála. Féadfaidh do dhochtúir tástálacha fola a ordú le linn cóireála chun monatóireacht a dhéanamh ar an gcaoi a n-oibríonn do duáin. Má tá tú ag duine fásta, d'fhéadfadh do dhochtúir comhairle a thabhairt duit a chur ar an táibléad chomh minic. Ná laghdaigh an dáileog fhorordaithe, mura ndúirt do dhochtúir leat é sin a dhéanamh.

Ní thógtar Viread de ghnáth le cógais eile ar féidir leo damáiste a dhéanamh do na duáin (féach *Cógais eile agus Viread*). Mura féidir é seo a sheachaint, déanfaidh do dhochtúir monatóireacht ar d'fheidhm duáin uair sa tseachtain.

- **Má tá tú ag fulaingt ó oistéapóróis,** tá stair briste cnámh agat nó má tá fadhbanna agat le do chnámha.

D'fhéadfadh fadhbanna cnámha (léiriú mar phian cnámh leanúnach nó ag dul in olcas agus uaireanta bristeacha mar thoradh air) tarlú freisin de bharr damáiste do chealla tubule duán (féach cuid 4, Fo-iarmhairtí féideartha). Inis do dhochtúir má tá pian cnámh nó bristeacha agat.

Féadfaidh tenofovir disoproxil a bheith ina chúis le caillteanas mais cnámh freisin. Chonacthas an caillteanas cnámh is suntasaí i staidéir chliniciúla nuair a cuireadh cóireáil ar othair le tenofovir disoproxil i gcomhar le coscaire próitéáis treisithe.

Tríd is tríd, tá éifeachtaí tenofovir disoproxil ar shláinte cnámh fadtéarmach agus riosca briste amach anseo in othair fásta agus péidiatraiceach éiginnte.

D'fhéadfadh roinnt othar aosach a bhfuil VEID ag glacadh teiripe fhrith-aisvíreasach teaghlaim orthu galar cnámh a fhorbairt ar a dtugtar oistéa-neacróis (bás fíocháin chnámh de bharr caillteanas soláthair fola don chnámh). D'fhéadfadh go mbeadh fad na teiripe antiretroviral teaghlaim, úsáid corticosteroid, tomhaltas alcóil, imdhíonacht dian, innéacs mais comhlacht níos airde, i measc daoine eile, ar chuid de na fachtóirí riosca go leor chun an galar seo a fhorbairt. Is iad comharthaí osteonecrosis ná stiffness comhpháirteach, pianta agus pianta (go háirithe na cromáin, na glúine agus an ghualainn) agus deacracht le gluaiseacht. Má thugann tú aon cheann de na hairíonna seo faoi deara, inis do dhochtúir.

- **Labhair le do dhochtúir má tá stair galar ae agat, heipitíteas san áireamh.** Tá riosca níos airde ag othair a bhfuil galar ae orthu, lena n-áirítear heipitíteas B nó C ainsealach, a gcuirtear cóireáil orthu le frith-aisvíreasach, go dtarlóidh aeifeachtaí tromchúiseacha agus a d'fhéadfadh a bheith marfach. Má tá ionfhabhtú heipitíteas B agat, breithneoidh do dhochtúir go cúramach an

chóireáil is fearr duit. Má tá stair galar ae nó ionfhabhtú ainsealach heipitíteas B agat féadfaidh do dhochtúir tástálacha fola a dhéanamh chun monatóireacht a dhéanamh ar d'fheidhm ae.

- **Bí ag faire amach do ionfhabhtuithe.** Má tá ionfhabhtú VEID (SEIF) chun cinn agat agus má tá ionfhabhtú agat, d'fhéadfá comharthaí ionfhabhtaithe agus athlasta a fhorbairt nó comharthaí ionfhabhtaithe atá ann cheana a bheith ag dul in olcas nuair a thosaítear cóireáil le Viread. D'fhéadfadh na hairíonna seo a léiriú go bhfuil córas imdhíonachta feabhsaithe do choirp ag troid ionfhabhtaithe. Bí ag faire amach do chomharthaí athlasadh nó ionfhabhtaithe go luath tar éis duit Viread a thógáil. Má thugann tú comharthaí athlasadh nó ionfhabhtaithe faoi deara, **inis do do dhochtúir ag an am céanna.**

Chomh maith leis na hionfhabhtuithe faille, d'fhéadfadh neamhoird autoimmune (coinníoll a tharlaíonn nuair a ionsaíonn an córas imdhíonachta fíochán coirp sláintiúil) tarlú freisin tar éis duit tosú ag glacadh cógais chun cóireáil a dhéanamh ar d'ionfhabhtú VEID. Féadfaidh neamhoird autoimmune tarlú go leor míonna tar éis thús na cóireála. Má thugann tú faoi deara aon chomharthaí ionfhabhtaithe nó comharthaí eile cosúil le laige muscle, laige ag tosú sna lámha agus na cosa agus ag bogadh suas i dtreo trunk an choirp, palpitations, tremor nó hipirghníomhaíocht, cuir in iúl do dhochtúir láithreach chun cóireáil riachtanach a lorg.

- **Labhair le do dhochtúir nó cógaiseoir má tá tú os cionn 65.** Ní dhearnadh staidéar ar Viread in othair os cionn 65 bliain d'aois. Má tá tú níos sine ná seo agus má fhorordaítear Viread, déanfaidh do dhochtúir monatóireacht chúramach ort.

Leanaí agus ógánaigh

Tá táibléad Viread 245 mg oiriúnach do:

- **Déagóirí ionfhabhtaithe VEID-1 atá 12 bhliain d'aois go níos lú ná 18 mbliana d'aois a mheá 35 kg ar a laghad agus ar caitheadh leo** cheana féin le cógais VEID eile nach bhfuil éifeachtach go hiomlán a thuilleadh mar gheall ar fhriotaíocht a fhorbairt, nó a bhfuil fo-iarsmaí mar thoradh orthu
- **Déagóirí ionfhabhtaithe HBV idir 12 agus níos lú ná 18 mbliana d'aois a mheá 35 kg ar a laghad.**

Níl táibléid Viread 245 mg oiriúnach do na grúpaí seo a leanas:

- **Ní do leanaí ionfhabhtaithe VEID-1** faoi bhun 12 bhliain d'aois
- **Ní do leanaí ionfhabhtaithe HBV** faoi bhun 12 bliana d'aois.

Le haghaidh dosage féach cuid 3, *Conas Viread a ghlacadh*.

Cógais eile agus Viread

Inis do do dhochtúir nó do phoitigéir, má thóg tú aon chógais eile le déanaí, nó más féidir go dtógfaidh tú aon chógais eile.

- **Ná stop a chur le haon chógais frith-VEID** atá forordaithe ag do dhochtúir nuair a thosaíonn tú Viread má tá HBV agus VEID agat araon.
- **Ná tóg Viread** má tá tú ag glacadh cógais eile cheana féin ina bhfuil tenofovir disoproxil nó tenofovir alafenamide. Ná tóg Viread mar aon le cógais ina bhfuil adefovir dipivoxil (leigheas a úsáidtear chun heipitíteas ainsealach B a chóireáil).
- **Tá sé an-tábhachtach a insint do dhochtúir má tá tú ag cur cógais eile a d'fhéadfadh damáiste a dhéanamh do duáin.**

Lena n-airítear:

- amíngliocóisíd, pentamidine nó vancaimícín (le haghaidh ionfhabhtú baictéarach),

- amphotericin B (le haghaidh ionfhabhtú fungais),
 - foscarnet, ganciclovir, nó cidofovir (le haghaidh ionfhabhtú víreasach),
 - interleukin-2 (ailse a chóireáil),
 - adefovir dipivoxil (do HBV),
 - tacralamas (chun an córas imdhíonachta a chur faoi chois),
 - drugaí frith-athlastach neamh-stéaróideach (NSAIDanna, chun pianta cnámh nó matáin a mhaolú)
- **Cógais eile ina bhfuil didanosine (le haghaidh ionfhabhtú VEID):** Is féidir le Viread a thógáil le cógais frithvíris eile ina bhfuil didanosine leibhéil didanosine i do chuid fola a ardú agus d'fhéadfadh sé comhaireamh cille CD4 a laghdú. Go hannamh, tuairiscíodh athlasadh na briseán agus an aigéadóis lachtaigh (aigéad lachtach iomarcach san fhuil), rud ba chúis leis an mbás uaireanta, nuair a tógadh cógais ina raibh tenofovir disoproxil agus didanosine le chéile. Beidh do dhochtúir a mheas go cúramach cibé acu a chóireáil tú le teaghlaim de tenofovir agus didanosine.
 - **Tá sé tábhachtach freisin a insint do dhochtúir** má tá tú ag glacadh ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir chun ionfhabhtú heipitíteas C a chóireáil.

Viread le bia agus deoch

Tóg Viread le bia (mar shampla, béile nó sneaiceanna).

Toircheas agus beathú cíche

Má tá tú ag iompar clainne nó ag tabhairt beathú cíche do do leanbh, má cheapann tú gurbh fhéidir go bhfuil tú ag iompar clainne nó má tá tú ag pleanáil leanbh a bheith agat, teigh i gcomhairle le do dhochtúir nó do phoitigéir sula dtóga tú an cógas seo.

- **Má ghlac tú Viread** le linn do toirchis, féadfaidh do dhochtúir tástálacha fola rialta agus tástálacha diagnóiseacha eile a iarraidh chun monatóireacht a dhéanamh ar fhorbairt do linbh. I leanaí ar ghlac a máithreacha NRTIanna le linn toirchis, ba mhó an tairbhe ón gcosaint i gcoinne VEID ná an baol fo-iarsmaí.
- Más máthair thú le HBV, agus má tugadh cóireáil do do leanbh chun tarchur heipitíteas B a chosc ag breith, b'fhéidir go mbeifeá in ann beathú cíche a dhéanamh ar do naíonán, ach labhair le do dhochtúir ar dtús chun tuilleadh eolais a fháil.
- Ní mholtar beathú cíche i measc na mban atá ina gcónaí le VEID toisc gur féidir ionfhabhtú VEID a chur ar aghaidh chuig an leanbh i mbainne cíche. Má tá tú ag beathú cíche, nó ag smaoineamh ar bheathú cíche, ba chóir duit é a **phlé le do dhochtúir a luaithe is féidir**.

Tiomáint agus meaisíní a úsáid

Is féidir le Viread meadhrán a chur faoi deara. Má bhraitheann tú dizzy agus tú ag cur Viread, **ná tiomáint nó bheith ag rothaíocht** agus ná húsáid aon uirlisí nó meaisíní.

Tá lachtós i Viread

Inis do dhochtúir sula nglacfaidh tú Viread. Má chuir do dhochtúir in iúl duit go bhfuil éadulaingt agat ar roinnt siúcraí, déan teagmháil le do dhochtúir sula nglacfaidh tú an táirge íocshláinte seo.

Tá sóidiam i Viréad

Tá níos lú ná 1 mmol sóidiam (23 mg) in aghaidh an táibléid sa leigheas seo, is é sin le rá go bunúsach 'saor ó shóidiam'.

3. Conas Viread a ghlacadh

Tóg an cógas seo díreach mar a dúirt do dhochtúir nó do phoitigéir leat i gcónaí. Fiafraigh de do dhochtúir nó do phoitigéir mura bhfuil tú cinnte.

Is í an dáileog mholta...

- **Daoine fásta:** 1 táibléad gach lá le bia (mar shampla, béile nó sneaiceanna).
- **Ógánaigh idir 12 agus níos lú ná 18 mbliana d'aois a mheá ar a laghad 35 kg:** 1 táibléad gach lá le bia (mar shampla, béile nó sneaiceanna).

Má tá deacracht ar leith agat slogadh, is féidir leat barr spúnóg a úsáid chun an táibléad a threascairt. Ansin measc an púdar le thart ar 100 ml (leath gloine) uisce, sú oráiste nó sú fionchaor agus ól láithreach.

- **Tóg an dáileog atá molta ag do dhochtúir i gcónaí.** Tá sé seo chun a chinntiú go bhfuil do leigheas go hiomlán éifeachtach, agus chun an baol go bhforbrófaí frithsheasmhacht in aghaidh na cóireála a laghdú. Ná athraigh an dáileog mura n-insíonn do dhochtúir duit.
- **Más duine fásta tú agus má tá fadhbanna agat le do duáin,** d'fhéadfadh do dhochtúir comhairle a chur ort Viread a ghlacadh níos minice.
- Má tá HBV agat d'fhéadfadh do dhochtúir tástáil VEID a thairiscint duit chun a fháil amach an bhfuil HBV agus VEID agat araon.

Déan tagairt do bhileoga faisnéise othar na frith-aisvíreasach eile chun treoir a fháil maidir le conas na cógais sin a thógáil.

Má thógann tú níos mó Viread ná mar ba chóir duit

Má ghlacann tú an iomarca táibléad Viread de thaisme, d'fhéadfá a bheith i mbaol níos mó fo-iarsmaí féideartha a fhulaingt leis an leigheas seo (féach cuid 4, *Fo-iarsmaí féideartha*) Déan teagmháil le do dhochtúir nó leis an roinn éigeandála is gaire chun comhairle a fháil. Coinnigh an buidéal táibléid leat ionas gur féidir leat cur síos a dhéanamh go héasca ar an méid atá déanta agat.

Má dhéanann tú dearmad Viread a ghlacadh

Tá sé tábhachtach gan dáileog de Viread a chailleadh. Má chailleann tú dáileog, oibrigh amach cé chomh fada ó ba chóir duit é a bheith tógtha agat.

- **Má tá sé níos lú ná 12 uair an chloig** tar éis é a ghlacadh de ghnáth, tóg é a luaithe is féidir leat, agus ansin tóg do chéad dáileog eile ag a am rialta.
- **Má tá sé níos mó ná 12 uair an chloig** ó ba chóir duit é a ghlacadh, déan dearmad ar an dáileog caillte. Fan agus tóg an chéad dáileog eile ag an am rialta. Ná ghlacadh dáileog dubailte a dhéanamh suas le haghaidh tablet dearmad.

Má chaitheann tú suas níos lú ná 1 uair an chloig tar éis Viread a ghlacadh, tóg táibléad eile. Ní gá duit tablet eile a ghlacadh má bhí tú tinn níos mó ná 1 uair an chloig tar éis Viread a thógáil.

Má stopann tú ag glacadh le Viread

Ná stop ag cur Viread gan comhairle do dhochtúir. D'fhéadfadh stopadh cóireála le Viread éifeachtacht na cóireála a mhol do dhochtúir a laghdú.

Má tá heipitíteas B nó VEID agus heipitíteas B agat le chéile (comh-ionfhabhtú), tá sé an-tábhachtach gan stop a chur le do chóireáil Viread gan labhairt le do dhochtúir ar dtús. Bhí tástálacha fola nó comharthaí ag roinnt othar a léiríonn go bhfuil a heipitíteas níos measa tar éis stop a chur le Viread. D'fhéadfadh tástálacha fola a bheith ag teastáil uait ar feadh roinnt míonna tar éis stop a chur le cóireáil. I roinnt othar a bhfuil galar ae nó cioróis chun cinn orthu, ní mholtar cóireáil a stopadh mar d'fhéadfadh do heipitíteas a bheith ag dul in olcas.

- Labhair le do dhochtúir sula stopann tú ag cur Viread ar chúis ar bith, go háirithe má tá aon fo-iarsmaí agat nó má tá tinneas eile ort.
- Inis do dhochtúir láithreach faoi chomharthaí nua nó neamhghnácha tar éis duit stop a chur le cóireáil, go háirithe comharthaí a chomhcheanglaíonn tú le hionfhabhtú heipitíteas B.
- Déan teagmháil le do dhochtúir sula dtosaíonn tú ag tógaint táibléad Viread.

Má tá aon cheist eile agat maidir le húsáid an leighis seo, cuir ceist ar do dhochtúir nó ar do chógaiseoir.

4. Fo-iarsmaí féideartha

Le linn teiripe VEID d'fhéadfadh méadú a bheith ann ar mheáchan agus ar leibhéil lipidí fola agus glúcóis. Tá sé seo nasctha go páirteach le stíl sláinte agus saoil athchóirithe, agus i gcás lipidí fola uaireanta leis na cógais VEID féin. Beidh do dhochtúir tástáil do na hathruithe seo.

Fearacht gach cógas, d'fhéadfadh fo-iarsmaí a bheith ag dul leis an gcógas seo, cé nach dtagann siad ar gach duine.

Fo-iarsmaí tromchúiseacha féideartha: inis do dhochtúir láithreach

- Is **annamh** a bhíonn **aigéadóis lachtach** (aigéad lachtach iomarcach san fhuil) (is féidir leis difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach 1,000 othar) ach fo-iarsma tromchúiseach a d'fhéadfadh a bheith marfach. D'fhéadfadh na fo-iarsmaí seo a leanas a bheith ina gcomharthaí d'aigéadóis lachtaigh:
 - análú domhain, tapa
 - codlatacht
 - mothú tinn (masmas), a bheith tinn (urlacan) agus pian boilg

→ Má cheapann tú go bhféadfadh **aigéadóis lachtach a bheith agat, déan teagmháil le do dhochtúir láithreach.**

Fo-iarsmaí tromchúiseacha eile a d'fhéadfadh a bheith ann

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **neamhchoitianta** (is féidir leis seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach othar 100):

- **pian sa bholg** (bolg) de bharr athlasadh na briseán
- damáiste do chealla fidín duáin

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **annamh** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach 1,000 othar):

- athlasadh na duáin, **ag dul thar a lán fuail agus tart mothú**
- **athruithe** ar d'**fhual** agus **pian droim** de bharr fadhbanna duáin, lena n-áirítear teip duáin
- maolú ar na cnámha (le **pian cnámh** agus uaireanta mar thoradh ar bristeacha), a d'fhéadfadh tarlú mar gheall ar dhamáiste do chealla feadán duáin
- **ae sailleach**

→ Má cheapann tú gur féidir leat a bheith ar aon cheann de na fo-iarsmaí tromchúiseacha, labhairt le do dhochtúir.

Fo-iarsmaí is minice

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **an-choitianta** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do 10 ar a laghad i ngach othar 100):

- buinneach, bheith tinn (urlacan), mothú tinn (masmas), meadhrán, gríos, mothú lag

D'fhéadfadh na nithe seo a leanas a bheith le feiceáil sna tástálacha freisin:

- laghduithe ar fhosfáit san fhuil

Fo-iarsmaí féideartha eile

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **coitianta** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 10 i ngach othar 100):

- tinneas cinn, pian boilg, mothú tuirseach, séidte, gaofaireacht, caillteanas de mhais cnámh

D'fhéadfadh na nithe seo a leanas a bheith le feiceáil sna tástálacha freisin:

- fadhbanna ae

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **neamhchoitianta** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach othar 100):

- Miondealú meatáin, pian meatáin nó laige

D'fhéadfadh na nithe seo a leanas a bheith le feiceáil sna tástálacha freisin:

- laghduithe ar photaisiam san fhuil
- creatinín méadaithe i do chuid fola
- fadhbanna briseán

D'fhéadfadh miondealú na matán, maolú na gcnamh (le pian cnámh agus uaireanta bristeacha), pian sna matáin, laige sna matáin agus laghduithe ar photaisiam nó fosfáit san fhuil tarlú mar gheall ar dhamáiste do chealla feadán duáin.

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas annamh (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach 1,000 othar):

- pian sa bholg (bolg) de bharr athlasadh an ae
- at an duine, na liopaí, na teanga nó na scornach

Fo-iarsmaí a thuairisciú

Má bhíonn aon fho-iarsmaí ort, labhair le do dhochtúir nó do phoitigéir. Agus aon fho-iarsmaí féideartha nach bhfuil liostaithe sa bhileog seo san áireamh. Is féidir leat fo-iarsmaí a thuairisciú go díreach tríd **an gcóras tuairiscithe náisiúnta atá liostaithe in Aguisín V**. Trí fho-iarsmaí a thuairisciú is féidir leat cabhrú le tuilleadh eolais a sholáthar ar shábháilteacht an chógais seo.

5. Conas Viread a stóráil

Coimeád an cógas seo as radharc agus as aimsiú leanaí.

Ná húsáid an leigheas seo tar éis an dáta éaga atá luaite ar an mbuidéal agus ar an gcartán i ndiaidh {EXP}. Tagraíonn an dáta éaga don lá deireanach den mhí sin.

Ní éilíonn an leigheas seo aon choinníollacha stórála speisialta.

Ná caith uait aon chógas trí fhuíolluisce nó dramhaíl tí. Fiafraigh de do phoitigéir conas cógais nach n-úsáideann tú a thuilleadh a chaitheamh uait. Cuideoidh na bearta seo leis an gcomhshaol a chosaint.

6. Inneachar an phacáiste agus faisnéis eile

Cad atá i Viread

- Is é tenofovir **an tsubstaint ghníomhach**. Tá 245 mg de tenofovir disoproxil (mar fúmaráit) i ngach táibléad Viread.
- **Is iad na comhábhair eile** ceallalós micricriostalta (E460), stáirse réamhgeilitínithe, sóidiam trascharmallóis, monaihiodráit lachtós, agus stéarait mhaighnéisiam (E572) a dhéanann suas an croí taibléad, agus monaihiodráit lachtós, hiprimeallós (E464), dé-ocsaíd tíotáiniam (E171), gliocról trí-aicéatáit (E1518) agus loch alúmanaim indigo carmine (E132) a dhéanann suas an sciath taibléad. Déan tagairt de chuid 2 "Tá lactós i Viread".

An chuma atá ar Viread agus inneachar an phacáiste

Tá táibléad Viread 245 mg scannán-brataithe gorm éadrom, crut-almóinne, táibléad scannán-brataithe, de thoisí 16.8 mm x 10.3 mm, íoschabhartha ar thaobh amháin le "GILEAD" agus "4331" agus ar an taobh eile le "300". Soláthraítear táibléid-scannánaithe Viread 245 mg i mbuidéil ina bhfuil 30 táibléad. Tá triomúcháin glóthach shilice i ngach buidéal nach mór a choinneáil sa bhuidéal chun cabhrú le do tháibléid a chosaint. Tá an triomúcháin glóthach shilice le fáil i saicín nó ceanastar ar leith agus níor chóir é a shlogadh.

Tá na méideanna pacáiste seo a leanas ar fáil: cartáin sheachtracha ina bhfuil 1 bhuidéal de 30 táibléad scannán-brataithe agus 3 bhuidéal de 30 táibléad scannán-brataithe. Ní féidir gach méid paicéid a chur ar an margadh.

Sealbhóir an Údaraithe Margaíochta agus an Monaróir

Sealbhóir an Údaraithe Margaíochta:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
Contae Corcaí, T45 DP77
Éire

Monaróir:

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
An Ghearmáin

or

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
Contae Corcaí
Éire

Maidir le haon fhaisnéis faoin gcógas seo, téigh i dteagmháil le hionadaí áitiúil Shealbhóir an Údaraithe Margaíochta:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Teil.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

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

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Éire

Gilead Sciences Ireland UC

Teil: + 353 (0) 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 Ireland UC

Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Teil: + 353 (0) 1 686 1888

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

Teil: + 46 (0) 8 5057 1849

An Ríocht Aontaithe (Tuaisceart Éireann)

Gilead Sciences Ireland UC

Teil: + 44 (0) 8000 113 700

Rinneadh athbhreithniú den uair dheireanach ar an mbileog seo i {MM/BBBB}.

Tá faisnéis mhionsonraithe faoin leigheas seo ar fáil ar shuíomh gréasáin na Gníomhaireachta Leigheasra Eorpaí: <http://www.ema.europa.eu>

Bileog phacáiste: Eolas don othar

Viread gráinníní 33 mg/g tenofovir disoproxil

Léigh an bhileog seo ar fad go cruinn sula dtosódh tú an cógas seo a thógáil mar go bhfuil faisnéis thábhachtach inti duit.

- Coinnigh an bhileog seo. B'fhéidir go dteastódh uait í a léamh arís.
- Má tá aon cheist eile agat, fiafraigh de do dhochtúir nó do phoitigéir.
- Duitse amháin a ordáíodh an cógas seo. Ná cuir ar aghaidh chuig daoine eile é. D'fhéadfadh sé dochar a dhéanamh dóibh, fiú más ionann na comharthaí breoiteachta atá orthu agus a bhí ort féin.
- Má bhíonn aon fho-iarsmaí ort, labhair le do dhochtúir nó do phoitigéir. Agus aon fho-iarsmaí féideartha nach bhfuil liostaithe sa bhileog seo san áireamh. Féach roinn 4.

Cad atá sa bhileog seo

1. Cad é Viread agus cén úsáid a bhaintear as
2. An t-eolas a theastaíonn uait sula dtógann tú Viread.
3. Conas Viread a ghlacadh
4. Fo-iarsmaí féideartha
5. Conas Viread a stóráil
6. Inneachar an phacáiste agus faisnéis eile

Má tá Viread forordaithe do do leanbh, tabhair faoi deara go bhfuil an t-eolas ar fad sa bhileog seo dírithe ar do leanbh (sa chás seo léigh "do leanbh" in ionad "tú").

1. Cad é Viread agus cén úsáid a bhaintear as

Faightear an substaint ghníomhach *tenofovir disoproxil* i Viread. Is leigheas *frith-aisvíreasacha* nó frithvíreasach é an tsubstaint ghníomhach seo a úsáidtear chun ionfhabhtú VEID nó HBV nó an dá cheann a chóireáil. Is *gabhdóir tras-scriptáis droim ar ais nucleotíd* é Tenofovir, ar a dtugtar NRTI go ginearálta agus oibríonn sé trí chur isteach ar ghnáthoibriú einsímí (i *tras-scriptáis droim ar ais* VEID; i *bpolaiméir DNA* heipitíteas B) atá riachtanach do na víris iad féin a atáirgeadh. I VEID ba cheart Viread a úsáid i gcónaí in éineacht le cógais eile chun ionfhabhtú VEID a chóireáil.

Is cóireáil iad gráinníní Viread 33 mg/g le haghaidh ionfhabhtú VEID (Víreas Easpa Imdhíonachta Daonna). Tá siad oiriúnach le haghaidh:

- **dhaoine fásta**
- **leanaí agus déagóirí idir 2 agus níos lú ná 18 mbliana d'aois ar caitheadh leo cheana féin le cógais VEID eile nach bhfuil éifeachtach go hiomlán a thuilleadh mar gheall ar fhriotaíocht a fhorbairt, nó a bhfuil fo-iarsmaí mar thoradh orthu.**

Is cóireáil iad gráinníní Viread 33 mg / g freisin le haghaidh heipitíteas B ainsealach, ionfhabhtú le HBV (víreas heipitíteas B). Tá siad oiriúnach le haghaidh:

- **dhaoine fásta**
- **leanaí agus déagóirí idir 2 bhliain d'aois agus níos lú ná 18 mbliana d'aois.**

Ní gá duit VEID a bheith agat le cóireáil le Viread do HBV.

Ní leigheas é an leigheas seo ar ionfhabhtú VEID. Agus Viread á ghlacadh agat, d'fhéadfá ionfhabhtuithe nó tinnis eile a bhaineann le hionfhabhtú VEID a fhorbairt fós. Is féidir leat HBV a chur ar aghaidh chuig daoine eile freisin, mar sin tá sé tábhachtach réamhchúraimí a ghlacadh chun ionfhabhtú daoine eile a sheachaint.

2. An t-eolas a theastaíonn uait sula dtógann tú Viread.

Ná tóg Viread

- **Má tá tú ailléirgeach le tenofovir, tenofovir disoproxil nó aon cheann de na comhábhair eile den leigheas seo atá liostaithe i gcuid 6.**

→ **Má bhaineann sé seo leat, inis do dhochtúir láithreach agus ná tóg Viread.**

Rabhaidh agus réamhchúraimí

Ní laghdaíonn Viread an baol HBV a chur ar aghaidh chuig daoine eile trí theagmháil ghnéasach nó éilliú fola. Ní mór duit leanúint de réamhchúraimí a ghlacadh chun é seo a sheachaint.

Labhair le do dhochtúir nó cógaiseoir sula nglacfaidh tú Viread.

- **Má bhí galar duáin ort nó má léirigh tástálacha fadhbanna le do duáin.** Níor cheart Viread a thabhairt do leanaí a bhfuil fadhbanna duáin acu cheana féin. Sula dtosaíonn tú ar chóireáil, féadfaidh do dhochtúir tástálacha fola a ordú chun d'fheidhm duáin a mheas. D'fhéadfadh viread dul i bhfeidhm ar do duáin le linn cóireála. Féadfaidh do dhochtúir tástálacha fola a ordú le linn cóireála chun monatóireacht a dhéanamh ar an gcaoi a n-oibríonn do duáin. Más duine fásta thú, féadfaidh do dhochtúir comhairle a chur ort do dháileog laethúil de na gráinníní a laghdú. Ná laghdaigh an dáileog fhorordaithe, mura ndúirt do dhochtúir leat é sin a dhéanamh.

Ní thógtar Viread de ghnáth le cógais eile ar féidir leo damáiste a dhéanamh do na duáin (féach *Cógais eile agus Viread*). Mura féidir é seo a sheachaint, déanfaidh do dhochtúir monatóireacht ar d'fheidhm duáin uair sa tseachtain.

- **Má tá tú ag fulaingt ó oistéapóróis,** tá stair briste cnámh agat nó má tá fadhbanna agat le do chnámha.

D'fhéadfadh fadhbanna cnámha (léiriú mar phian cnámh leanúnach nó ag dul in olcas agus uaireanta bristeacha mar thoradh air) tarlú freisin de bharr damáiste do chealla tubule duán (féach cuid 4, Fo-iarmhairtí féideartha). Inis do dhochtúir má tá pian cnámh nó bristeacha agat.

Féadfaidh tenofovir disoproxil a bheith ina chúis le caillteanas mais cnámh freisin. Chonacthas an caillteanas cnámh is suntasaí i staidéir chliniciúla nuair a cuireadh cóireáil ar othair le tenofovir disoproxil i gcomhar le coscaire próitéáis treisithe.

Tríd is tríd, tá éifeachtaí tenofovir disoproxil ar shláinte cnámh fadtéarmach agus riosca briste amach anseo in othair fásta agus péidiatraiceach éiginnte.

D'fhéadfadh roinnt othar aosach a bhfuil VEID ag glacadh teiripe fhrith-aisvíreasach teaghlaim orthu galar cnámh a fhorbairt ar a dtugtar oistéa-neacróis (bás fíocháin chnámh de bharr caillteanas soláthair fola don chnámh). D'fhéadfadh go mbeadh fad na teiripe antiretroviral teaghlaim, úsáid corticosteroid, tomhaltas alcóil, imdhíonacht dian, innéacs mais comhlacht níos airde, i measc daoine eile, ar chuid de na fachtóirí riosca go leor chun an galar seo a fhorbairt. Is iad comharthaí osteonecrosis ná stiffness comhpháirteach, pianta agus pianta (go háirithe na cromáin, na glúine agus an ghualainn) agus deacracht le gluaiseacht. Má thugann tú aon cheann de na hairíonna seo faoi deara, inis do dhochtúir.

- **Labhair le do dhochtúir má tá stair galar ae agat, heipitíteas san áireamh.** Tá riosca níos airde ag othair a bhfuil galar ae orthu, lena n-áirítear heipitíteas B nó C ainsealach, a gcuirtear cóireáil orthu le frith-aisvíreasach, go dtarlóidh aeifeachtaí tromchúiseacha agus a d'fhéadfadh a bheith marfach. Má tá ionfhabhtú heipitíteas B agat, breithneoidh do dhochtúir go cúramach an chóireáil is fearr duit. Má tá stair galar ae nó ionfhabhtú ainsealach heipitíteas B agat féadfaidh do dhochtúir tástálacha fola a dhéanamh chun monatóireacht a dhéanamh ar d'fheidhm ae.

- **Bí ag faire amach do ionfhabhtuithe.** Má tá ionfhabhtú VEID (SEIF) chun cinn agat agus má tá ionfhabhtú agat, d'fhéadfá comharthaí ionfhabhtaithe agus athlasta a fhorbairt nó comharthaí ionfhabhtaithe atá ann cheana a bheith ag dul in olcas nuair a thosaítear cóireáil le Viread. D'fhéadfadh na hairíonna seo a léiriú go bhfuil córas imdhíonachta feabhsaithe do choirp ag troid ionfhabhtaithe. Bí ag faire amach do chomharthaí athlasadh nó ionfhabhtaithe go luath tar éis duit Viread a thógáil. Má thugann tú comharthaí athlasadh nó ionfhabhtaithe faoi deara, **inis do do dhochtúir ag an am céanna.**

Chomh maith leis na hionfhabhtuithe faillte, d'fhéadfadh neamhoird autoimmune (coinníoll a tharlaíonn nuair a ionsaíonn an córas imdhíonachta fíochán coirp sláintiúil) tarlú freisin tar éis duit tosú ag glacadh cógais chun cóireáil a dhéanamh ar d'ionfhabhtú VEID. Féadfaidh neamhoird autoimmune tarlú go leor míonna tar éis thús na cóireála. Má thugann tú faoi deara aon chomharthaí ionfhabhtaithe nó comharthaí eile cosúil le laige muscle, laige ag tosú sna lámha agus na cosa agus ag bogadh suas i dtreo trunk an choirp, palpitations, tremor nó hipirghníomhaíocht, cuir in iúl do dhochtúir láithreach chun cóireáil riachtanach a lorg.

- **Labhair le do dhochtúir nó cógaiseoir má tá tú os cionn 65.** Ní dhearnadh staidéar ar Viread in othair os cionn 65 bliain d'aois. Má tá tú níos sine ná seo agus má fhorordaítear Viread, déanfaidh do dhochtúir monatóireacht chúramach ort.

Leanaí agus ógánaigh

Níl gráinníní Viread 33 mg / g oiriúnach ach **amháin** le haghaidh:

- **Leanaí agus déagóirí ionfhabhtaithe VEID-1 idir 2 bhliain agus níos lú ná 18 mbliana d'aois ar caitheadh leo cheana féin** le cógais VEID eile nach bhfuil éifeachtach go hiomlán a thuilleadh mar gheall ar fhriotaíocht a fhorbairt, nó a bhfuil fo-iarsmaí mar thoradh orthu
- **Leanaí agus déagóirí ionfhabhtaithe HBV idir 2 agus níos lú ná 18 mbliana d'aois.**

Níl gráinníní Viread 33 mg / g oiriúnach do na grúpaí seo a leanas:

- **Ní do leanaí atá ionfhabhtaithe le VEID-1** faoi bhun 2 bhliain
- **Ní do leanaí ionfhabhtaithe HBV (víreas Heipitéas B)** faoi bhun 2 bhliain.

Le haghaidh dosage féach cuid 3, *Conas Viread a ghlacadh*.

Cógais eile agus Viread

Inis do do dhochtúir nó do phoitéigéir, má thóg tú aon chógais eile le déanaí, nó más féidir go dtógfaidh tú aon chógais eile.

- **Ná stop a chur le haon chógais frith-VEID** atá forordaithe ag do dhochtúir nuair a thosaíonn tú Viread má tá HBV agus VEID agat araon.
- **Ná tóg Viread** má tá tú ag glacadh cógais eile cheana féin ina bhfuil tenofovir disoproxil nó tenofovir alafenamide. Ná tóg Viread mar aon le cógais ina bhfuil adefovir dipivoxil (leigheas a úsáidtear chun heipitéas ainsealach B a chóireáil).
- **Tá sé an-tábhachtach a insint do dhochtúir má tá tú ag cur cógais eile a d'fhéadfadh damáiste a dhéanamh do duáin.**

Lena n-airítear:

- amíngliocóisíd, pentamidine nó vancaimícín (le haghaidh ionfhabhtú baictéarach),
- amphotericin B (le haghaidh ionfhabhtú fungais),
- foscarnet, ganciclovir, nó cidofovir (le haghaidh ionfhabhtú víreasach),
- interleukin-2 (ailse a chóireáil),
- adefovir dipivoxil (do HBV),

- tacralamas (chun an córas imdhíonachta a chur faoi chois),
- drugaí frith-athlastach neamh-stéaróideach (NSAIDanna, chun pianta cnámh nó matáin a mhaolú)
- **Cógais eile ina bhfuil didanosine (le haghaidh ionfhabhtú VEID):** Is féidir le Viread a thógáil le cógais frithvíris eile ina bhfuil didanosine leibhéil didanosine i do chuid fola a ardú agus d'fhéadfadh sé comhaireamh cille CD4 a laghdú. Go hannamh, tuairiscíodh athlasadh na briseán agus an aigéadóis lachtaigh (aigéad lachtach iomarcach san fhuil), rud ba chúis leis an mbás uaireanta, nuair a tógadh cógais ina raibh tenofovir disoproxil agus didanosine le chéile. Beidh do dhochtúir a mheas go cúramach cibé acu a chóireáil tú le teaglaime de tenofovir agus didanosine.
- **Tá sé tábhachtach freisin a insint do dhochtúir** má tá tú ag glacadh ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir nó sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir chun ionfhabhtú heipitíteas C a chóireáil.

Viread le bia agus deoch

Ba chóir gráinníní viread a mheascadh **le bia bog nach dteastaíonn cogaint uaidh** (mar shampla, iógart, úlla nó bia leanbh). Má dhéantar cogadh ar an meascán gráinníníbeidh blas an-searbh ann.

Toircheas agus beathú cíche

Má tá tú ag iompar clainne nó ag tabhairt beathú cíche do do leanbh, má cheapann tú gurbh fhéidir go bhfuil tú ag iompar clainne nó má tá tú ag pleanáil leanbh a bheith agat, teigh i gcomhairle le do dhochtúir nó do phoitigéir sula dtóga tú an cógas seo.

- **Má ghlac tú Viread** le linn do toirchis, féadfaidh do dhochtúir tástálacha fola rialta agus tástálacha diagnóiseacha eile a iarraidh chun monatóireacht a dhéanamh ar fhorbairt do linbh. I leanaí ar ghlac a máithreacha NRTIanna le linn toirchis, ba mhó an tairbhe ón gcosaint i gcoinne VEID ná an baol fo-iarsmaí.
- Más máthair thú le HBV, agus má tugadh cóireáil do do leanbh chun tarchur heipitíteas B a chosc ag breith, b'fhéidir go mbeifeá in ann beathú cíche a dhéanamh ar do naíonán, ach labhair le do dhochtúir ar dtús chun tuilleadh eolais a fháil.
- Ní mholtar beathú cíche i measc na mban atá ina gcónaí le VEID toisc gur féidir ionfhabhtú VEID a chur ar aghaidh chuig an leanbh i mbainne cíche. Má tá tú ag beathú cíche, nó ag smaoineamh ar bheathú cíche, ba chóir duit é **a phlé le do dhochtúir a luaithe is féidir**.

Tiomáint agus meaisíní a úsáid

Is féidir le Viread meadrán a chur faoi deara. Má bhraitheann tú dizzy agus tú ag cur Viread, **ná tiomáint nó bheith ag rothaíocht** agus ná húsáid aon uirlisí nó meaisíní.

Tá mainníotól i gráinníní Viread

D'fhéadfadh éifeacht éadrom purgóide a bheith ag mainníotól.

3. Conas Viread a ghlacadh

Tóg an cógas seo díreach mar a dúirt do dhochtúir nó do phoitigéir leat i gcónaí. Fiafraigh de do dhochtúir nó do phoitigéir mura bhfuil tú cinnte.

Is í an dáileog mholta...

- **Daoine fásta agus déagóirí idir 12 bhliain d'aois agus níos lú ná 18 mbliana d'aois agus meáchan 35 kg ar a laghad:** 245 mg, arb ionann é agus 7.5 scúpanna gráinníní, uair sa lá.
- **Leanaí idir 2 bhliain agus níos lú ná 12 bhliain d'aois:** Braitheann an dáileog laethúil i leanaí ar a meáchan. Cinnfidh dochtúir do linbh an dáileog cheart de ghráinníní Viread bunaithe ar mheáchan do linbh.

Ba chóir gráinníní viread a thomhas leis an scoop dosing a sholáthraítear (féach Fígiúr A):

Soláthraíonn gach scúp dáileoga leibhéal 1 g de na gráinníní ina bhfuil 33 mg tenofovir disoproxil (mar fumárait).



Fíor A

- Líon an scúp dáileoga go dtí an barr.
- Bain úsáid as imeall cothrom scian glan chun na gráinníní a dhéanamh fiú le barr an scúip (féach Fígiúr B).



Fíor B

- Le haghaidh $\frac{1}{2}$ scúp:
 - Líon an scúp dáileoga suas go dtí an " $\frac{1}{2}$ líne" ar an taobh (féach Fíor C).



Fíor C

- Tomhais amach an líon ceart scóp leibhéal gráinníní isteach i gcoimeádán.
- Ní mór duit na gráinníní a mheascadh le bia bog nach dteastaíonn coganta uaidh, mar shampla iógart, úlla nó bia leanbh. Teastaíonn spúnóg bhoird amháin (15 ml) de bhia bog in aghaidh aon scoop leibhéal amháin de ghráinníníní. Ná measc na gráinníní le leachtanna.
- Ní mór duit na gráinníní measctha le bia a ghlacadh láithreach.
- Tóg an meascán ar fad a dhéanann tú gach uair.
- **Tóg an dáileog atá molta ag do dhochtúir i gcónaí.** Tá sé seo chun a chinntiú go bhfuil do leigheas go hiomlán éifeachtach, agus chun an baol go bhforbrófaí frithsheasmhacht in aghaidh na cóireála a laghdú. Ná athraigh an dáileog mura n-insíonn do dhochtúir duit.
- **Más duine fásta thú agus má tá fadhbanna agat le do duáin,** d'fhéadfadh do dhochtúir comhairle a chur ort do dháileog laethúil de na gráinníní a laghdú.
- Má tá HBV agat d'fhéadfadh do dhochtúir tástáil VEID a thairiscint duit chun a fháil amach an bhfuil HBV agus VEID agat araon.

Déan tagairt do bhileoga faisnéise othar na frith-aisvíreasach eile chun treoir a fháil maidir le conas na cógais sin a thógáil.

Má thógann tú níos mó Viread ná mar ba chóir duit

Má ghlacann tú an iomarca Viread de thaisme, d'fhéadfá a bheith i mbaol níos mó fo-iarsmaí féideartha a fhulaingt leis an leigheas seo (féach cuid 4, *Fo-iarsmaí féideartha*). Déan teagmháil le do dhochtúir nó leis an roinn éigeandála is gaire chun comhairle a fháil. Coinnigh an buidéal gráinníní leat ionas gur féidir leat cur síos a dhéanamh go héasca ar an méid atá tógtha agat.

Má dhéanann tú dearmad Viread a ghlacadh

Tá sé tábhachtach gan dáileog de Viread a chailleadh. Má chailleann tú dáileog, oibrigh amach cé chomh fada ó ba chóir duit é a bheith tógtha agat.

- **Má tá sé níos lú ná 12 uair an chloig** tar éis é a ghlacadh de ghnáth, tóg é a luaithe is féidir leat, agus ansin tóg do chéad dáileog eile ag a am rialta.
- **Má tá sé níos mó ná 12 uair an chloig** ó ba chóir duit é a ghlacadh, déan dearmad ar an dáileog caillte. Fan agus tóg an chéad dáileog eile ag an am rialta. Ná tóg dáileog dhúbailte chun dáileog dearmadta a dhéanamh suas.

Má chaitheann tú suas níos lú ná 1 uair an chloig tar éis Viread a thógáil, tóg dáileog eile. Ní gá duit dáileog eile a ghlacadh má bhí tú tinn níos mó ná 1 uair an chloig tar éis Viread a thógáil.

Má stopann tú ag glacadh le Viread

Ná stop ag cur Viread gan comhairle do dhochtúir. D'fhéadfadh stopadh cóireála le Viread éifeachtacht na cóireála a mhol do dhochtúir a laghdú.

Má tá heipitíteas B nó VEID agus heipitíteas B agat le chéile (comh-ionfhabhtú), tá sé an-tábhachtach gan stop a chur le do chóireáil Viread gan labhairt le do dhochtúir ar dtús. Bhí tástálacha fola nó comharthaí ag roinnt othar a léiríonn go bhfuil a heipitíteas níos measa tar éis stop a chur le Viread. D'fhéadfadh tástálacha fola a bheith ag teastáil uait ar feadh roinnt míonna tar éis stop a chur le cóireáil. I roinnt othar a bhfuil galar ae nó cioróis chun cinn orthu, ní mholtar cóireáil a stopadh mar d'fhéadfadh do heipitíteas a bheith ag dul in olcas.

- Labhair le do dhochtúir sula stopann tú ag cur Viread ar chúis ar bith, go háirithe má tá aon fo-iarsmaí agat nó má tá tinneas eile ort.
- Inis do dhochtúir láithreach faoi chomharthaí nua nó neamhghnácha tar éis duit stop a chur le cóireáil, go háirithe comharthaí a chomhcheanglaíonn tú le hionfhabhtú heipitíteas B.
- Déan teagmháil le do dhochtúir sula aththógann tú gráinníní Viread.

Má tá aon cheist eile agat maidir le húsáid an leighis seo, cuir ceist ar do dhochtúir nó ar do chógaiseoir.

4. Fo-iarsmaí féideartha

Le linn teiripe VEID d'fhéadfadh méadú a bheith ann ar mheáchan agus ar leibhéil lipídí fola agus glúcóis. Tá sé seo nasctha go páirteach le stíl sláinte agus saoil athchóirithe, agus i gcás lipídí fola uaireanta leis na cógais VEID féin. Beidh do dhochtúir tástáil do na hathruithe seo.

Fearacht gach cógas, d'fhéadfadh fo-iarsmaí a bheith ag dul leis an gcógas seo, cé nach dtagann siad ar gach duine.

Fo-iarsmaí tromchúiseacha féideartha: inis do dhochtúir láithreach

- Is **annamh** a bhíonn **aigéadóis lachtach** (aigéad lachtach iomarcach san fhuil) (is féidir leis difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach 1,000 othar) ach fo-iarsma tromchúiseach a d'fhéadfadh a bheith marfach. D'fhéadfadh na fo-iarsmaí seo a leanas a bheith ina gcomharthaí d'aigéadóis lachtaigh:
 - análú domhain, tapa
 - codlatacht
 - mothú tinn (masmas), a bheith tinn (urlacan) agus pian boilg

→ Má cheapann tú go bhféadfadh **aigéadóis lachtach a bheith agat, déan teagmháil le do dhochtúir láithreach.**

Fo-iarsmaí tromchúiseacha eile a d'fhéadfadh a bheith ann

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **neamhchoitianta** (is féidir leis seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach othar 100):

- **pian sa bholg** (bolg) de bharr athlasadh na briseán
- damáiste do chealla fidín duáin

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **annamh** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach 1,000 othar):

- athlasadh na duáin, **ag dul thar a lán fuail agus tart mothú**
- **athruithe** ar d'**fhual** agus **pian droim** de bharr fadhbanna duáin, lena n-áirítear teip duáin
- maolú ar na cnámha (le pian cnámh agus uaireanta mar thoradh ar bristeacha), a d'fhéadfadh tarlú mar gheall ar dhamáiste do chealla feadán duáin
- **ae sailleach**

→ Má cheapann tú gur féidir leat a bheith ar aon cheann de na fo-iarsmaí tromchúiseacha, labhairt le do dhochtúir.

Fo-iarsmaí is minice

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **an-choitianta** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do 10 ar a laghad i ngach othar 100):

- buinneach, bheith tinn (urlacan), mothú tinn (masmas), meadhrán, gríos, mothú lag

D'fhéadfadh na nithe seo a leanas a bheith le feiceáil sna tástálacha freisin:

- laghduithe ar fhosfáit san fhuil

Fo-iarsmaí féideartha eile

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **coitianta** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 10 i ngach othar 100):

- tinneas cinn, pian boilg, mothú tuirseach, séidte, gaofaireacht, caillteanas de mhais cnámh

D'fhéadfadh na nithe seo a leanas a bheith le feiceáil sna tástálacha freisin:

- fadhbanna ae

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **neamhchoitianta** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach othar 100):

- Miondealú meatáin, pian meatáin nó laige

D'fhéadfadh na nithe seo a leanas a bheith le feiceáil sna tástálacha freisin:

- laghduithe ar photaisiam san fhuil
- creatinín méadaithe i do chuid fola
- fadhbanna briseán

D'fhéadfadh miondealú na matán, maolú na genámh (le pian cnámh agus uaireanta bristeacha), pian sna matáin, laige sna matáin agus laghduithe ar photaisiam nó fosfáit san fhuil tarlú mar gheall ar dhamáiste do chealla feadán duáin.

Tá na fo-iarsmaí seo a leanas **annamh** (is féidir leo seo difear a dhéanamh do suas le 1 i ngach 1,000 othar):

- pian sa bholg (bolg) de bharr athlasadh an ae
- at an duine, na liopaí, na teanga nó na scornach

Fo-iarsmaí a thuairisciú

Má bhíonn aon fho-iarsmaí ort, labhair le do dhochtúir nó do phoitigéir. Agus aon fho-iarsmaí féideartha nach bhfuil liostaithe sa bhileog seo san áireamh. Is féidir leat fo-iarsmaí a thuairisciú go díreach tríd **an gcóras tuairiscithe náisiúnta atá liostaithe in Aguisín V**. Trí fho-iarsmaí a thuairisciú is féidir leat cabhrú le tuilleadh eolais a sholáthar ar shábháilteacht an chórais seo.

5. Conas Viread a stóráil

Coimeád an cógas seo as radharc agus as aimsiú leanaí.

Ná húsáid an leigheas seo tar éis an dáta éaga atá luaite ar an mbuidéal agus ar an gcartán i ndiaidh {EXP}. Tagraíonn an dáta éaga don lá deireanach den mhí sin.

Ná stóráil os cionn 25°C.

Ná caith uait aon chógas trí fhuíolluisce nó dramhaíl tí. Fiafraigh de do phoitigéir conas cógais nach n-úsáideann tú a thuilleadh a chaitheamh uait. Cuideoidh na bearta seo leis an gcomhshaol a chosaint.

6. Inneachar an phacáiste agus faisnéis eile

Cad atá i Viread

- Is é tenofovir **an tsubstaint ghníomhach**. Tá 33 mg de tenofovir disoproxil (mar fúmaráit) i ngraim amháin de ghráinníní Viread.

- **Is iad na comhábhair eile** ná eitilecheallalós (E462), ceallalós hiodrocsapróipile (E463), mainníotól (E421) agus dé-ocsaíd sileacain (E551). Déan tagairt ar chuid 2 "Tá mainníotól i gráinníní Viread".

An chuma atá ar Viread agus inneachar an phacáiste

Is éard atá sa leigheas gráinníní brataithe bán. Soláthraítear na gráinníní i mbuidéal ina bhfuil 60 g gráinníní agus déantar iad a phacáistiú le scóp dáileoga.

Sealbhóir an Údaraithe Margaíochta agus an Monaróir

Sealbhóir an Údaraithe Margaíochta:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
Contae Corcaí, T45 DP77
Éire

Monaróir:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
Contae Corcaí
Éire

Maidir le haon fhaisnéis faoin gcógas seo, téigh i dteagmháil le hionadaí áitiúil Shealbhóir an Údaraithe Margaíochta:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

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

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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 Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Éire

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 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 Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 353 (0) 1 686 1888

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
Teil: + 46 (0) 8 5057 1849

An Ríocht Aontaithe (Tuaisceart Éireann)

Gilead Sciences Ireland UC
Teil: + 44 (0) 8000 113 700

Rinneadh athbhreithniú den uair dheireanach ar an mbileog seo i {MM/BBBB}.

Tá faisnéis mhionsonraithe faoin leigheas seo ar fáil ar shuíomh gréasáin na Gníomhaireachta Leigheasra Eorpaí: <http://www.ema.europa.eu>

IARSCRÍBHINN IV

**CONCLÚIDÍ AGUS FORAIS EOLAÍOCHA LE hAGHAIDH ATHRÚ AR THÉARMAÍ AN
ÚDARAITHE MARGAÍOCHTA/NA nÚDARUITHE MARGAÍOCHTA**

Conclúidí eolaíocha

Seo a leanas conclúidí eolaíocha PRAC, Tuarascáil Mheasúnachta PRAC ar PSUR(anna) le haghaidh tenofovir disoproxil san áireamh:

I bhfianaise na sonraí atá ar fáil ar laghdú dlús mianraí cnámh ó thrialacha cliniciúla, an litríocht, tuarascálacha spontáineacha agus i bhfianaise meicníochta inchreidte gníomhaíochta, measann an PRAC go bhfuil caidreamh cúiseach idir tenofovir disoproxil agus laghdú dlús mianraí cnámh féidearthacht réasúnta ar a laghad. Mheas an PRAC freisin gur cheart an rabhadh/réamhchúram reatha ar éifeachtaí Cnámh a neartú tuilleadh. Bhain an PRAC de thátal as gur cheart faisnéis faoi tháirgí táirgí ina bhfuil tenofovir disoproxil a leasú dá réir sin.

Tar éis athbhreithniú a dhéanamh ar mholadh an PRAC, aontaíonn an CHMP le conclúidí foriomlána an PRAC agus leis na forais le moladh.

Forais le haghaidh athrú ar théarmaí an Údaraithe Margaíochta/na nÚdaraithe Margaíochta

Ar bhonn na gconclúidí eolaíocha le haghaidh tenofovir disoproxil tá CHMP den tuairim go bhfuil an chothromaíocht idir riosca agus tairbhe an táirge íocshláinte/na dtáirgí íocshláinte ina bhfuil tenofovir disoproxil neamhathraithe faoi réir na n-athruithe atá beartaithe a chur i bhfeidhm ar fhaisnéis an táirge.

Molann CHMP gur cheart téarmaí an Údaraithe Margaíochta/na nÚdaruithe Margaíochta a athrú.