

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viread 123 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 123 mg ta' tenofovir disoproxil (b'hala fumarate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 78 mg ta' lactose (b'hala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli miksija b'rita, ta' lewn abjad, forma ta' trijangolu, b'dijametru ta' 8.5 mm, imnaqqxa fuq naħa waħda b'“GSI” u fuq in-naħa l-oħra b'“150”.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Infezzjoni bl-HIV-1

Viread 123 mg pilloli miksija b'rita huma indikati flimkien ma' prodotti mediċinali oħra antiretrovirali għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 b'reżistenza għal NRTI jew tossiċitajiet li jipprekludu l-użu ta' prodotti mediċinali primarji li għandhom minn 6 sa < 12-il sena u li jiżnu minn 17 kg sa inqas minn 22 kg.

Id-deċiżjoni li wiehed jagħzel Viread għat-trattament ta' pazjenti b'infezzjoni bl-HIV-1 li mhux l-ewwel darba li ngħataw sustanzi antiretrovirali għandha tiġi bbażata fuq testijiet tar-reżistenza virali individwali u/jew fuq il-passat mediku tat-trattament tal-pazjenti.

Infezzjoni bl-epatite B

Viread 123 mg pilloli miksija b'rita huma indikati għat-trattament tal-epatite B kronika f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 6 sa < 12-il sena u li jiżnu minn 17-il kg sa inqas minn 22 kg, b':

- mard kumpensat tal-fwied u evidenza ta' mard immuni attiv, jiġifieri replikazzjoni virali attiva u livelli ta' ALT fis-serum li jkunu għoljin b'mod persistenti, jew evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni moderata sa severa u/jew fibrożi. Fir-rigward tad-deċiżjoni biex jinbeda t-trattament f'pazjenti pedjatriċi, ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni HIV u/jew trattament ta' epatite B kronika.

Pożoloġija

HIV-1 u Epatite B kronika

Id-doża rakkomandata għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B kronika f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 6 sa < 12-il sena li jiżnu minn 17 kg sa < 22 kg li huma kapaċi jibilgħu pilloli miksija b'rita hi ta' pillola waħda ta' 123 mg darba kuljum meħuda mill-ħalq mal-ikel.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Viread 163 mg u 204 mg pilloli miksija b'rita għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B kronika f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 6 sa < 12-il sena u li jiżnu minn 22 kg sa < 28 kg u 28 kg sa < 35 kg, rispettivament.

Viread hu disponibbli wkoll bħala granijiet ta' 33 mg/g għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B kronika f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn sentejn sa < 12-il sena li jiżnu < 17 kg jew li mhumix kapaċi jibilgħu pilloli miksija b'rita. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Viread 33 mg/g granijiet.

Id-deċiżjoni biex jiġu ttrattati pazjenti pedjatriċi għandha tkun ibbażata fuq konsiderazzjoni bir-reqqa tal-bżonnijiet tal-pazjent individwali u b'referenza għal-linji gwida attwali dwar it-trattament pedjatriku inkluż il-valur tal-informazzjoni istoloġika fil-linja bażi. Il-benefiċċji ta' trażżin viroloġiku fit-tul bi tkompli tat-terapija għandhom jiġu mqabbla mar-riskju ta' trattament fit-tul, li jinkludi l-iżvilupp ta' virus tal-epatite B rezistenti u l-inċertezzi fir-rigward tal-impatt fit-tul ta' tossiċità għall-għadam u renali (ara sezzjoni 4.4).

L-ALT fis-serum għandu jkun għoli b'mod persistenti għal mill-inqas 6 xhur qabel it-trattament ta' pazjenti pedjatriċi b'mard kumpensat tal-fwied minhabba epatite B kronika pożittiva għal HBeAg; u għal mill-inqas 12-il xahar f'pazjenti b'mard negattiv għal HBeAg.

It-tul tat-terapija f'pazjenti pedjatriċi b'epatite B kronika

L-aħjar tul tat-trattament mhux magħruf. It-twaqqif tat-trattament jista' jkun ikkunsidrat kif ġej:

- F'pazjenti pożittivi għal HBeAg mingħajr ċirrozi, it-trattament għandu jingħata għal mill-inqas 12-il xahar wara li tkun ikkonfermata serokonverżjoni għal HBe (telf ta' HBeAg u telf ta' DNA tal-HBV b'osservazzjoni ta' anti HBe fuq żewġ kampjuni konsekuttivi tas-serum mill-inqas 3-6 xhur bogħod minn xulxin) jew sa serokonverżjoni għal HBs jew ikun hemm telf tal-effikaċja (ara sezzjoni 4.4). Il-livelli tal-ALT u tad-DNA tal-HBV fis-serum għandhom ikunu evalwati regolarment wara t-twaqqif tat-trattament, biex tinstab kwalunkwe rikaduta viroloġika li ssehh wara ċertu żmien.
- F'pazjenti negattivi għal HBeAg mingħajr ċirrozi, it-trattament għandu jingħata mill-inqas sakemm ikun hemm serokonverżjoni għal HBs jew ikun hemm evidenza ta' telf tal-effikaċja. It-twaqqif tat-trattament jista' jiġi kkunsidrat ukoll wara li jinkiseb trażżin viroloġiku stabbli (jiġifieri għal mill-inqas 3 snin) sakemm il-livelli tal-ALT u tad-DNA tal-HBV fis-serum ikunu evalwati regolarment wara t-twaqqif tat-trattament, biex tinstab kwalunkwe rikaduta viroloġika li ssehh wara ċertu żmien. Bi trattament fit-tul għal iktar minn sentejn, hi rakkomandata evalwazzjoni mill-ġdid b'mod regolari biex tikkonferma li t-tkompli tat-terapija magħżula tibqa' tkun adattata għall-pazjent.

Doża maqbuża

Jekk pazjent jinsa jiehu doża ta' Viread fi żmien 12-il siegħa mill-hin li fih tittiehed is-soltu, il-pazjent għandu jiehu Viread mal-ikel kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jiehu doża ta' Viread b'iktar minn 12-il siegħa u jkun kważi wasal il-hin għad-doża li jmiss, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ha Viread, għandha tittiehed pillola oħra. Jekk il-pazjent jirremetti iktar minn siegħa wara li jkun ha Viread, m'hemmx bżonn jiehu doża oħra.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwix rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża m'huwa mehtieg f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Jekk Viread 123 mg pilloli miksija b'rita jitwaqqaf f'pazjenti infettati bil-virus tal-HIV kif ukoll bl-epatite B (HBV), dawn il-pazjenti għandhom ikunu immonitorjati mill-qrib għal evidenza jekk l-epatite tmur għall-aġar (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil fi tfal infettati bl-HIV-1 jew tfal b'epatite B kronika li għandhom inqas minn sentejn għandhom ma' ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli Viread 123 mg miksija b'rita għandhom jittieħdu darba kuljum, mill-halq mal-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

L-ittestjar għall-antikorpi tal-HIV għandu jkun offrut lill-pazjenti kollha infettati bl-HBV qabel ma tinbeda t-terapija b'tenofovir disoproxil (ara hawn taht *Koinfezzjoni bl-HIV-1 u l-epatite B*).

Epatite B

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li tenofovir disoproxil ma' kienx ippruvat li jipprevjeni r-riskju ta' trażmissjoni ta' HBV lil haddiehor permezz ta' kuntatt sesswali jew kontaminazzjoni tad-demm. Għandhom jibqgħu jittieħdu prekawzjonijiet adegwati.

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

- Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide.
- Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil.
- L-ġhoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara Sezzjoni 4.5).

Terapija tripla ma' nukleosides/nukleotides

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' falliment viroloġiku, u ta' rezistenza li titfaċċa, li sehhew it-tnejn li huma fi stadju bikri f'pazjenti bl-HIV, meta tenofovir disoproxil ngħata flimkien ma' lamivudine u abacavir, kif ukoll ma' lamivudine u didanosine bħala kors ta' ġhoti ta' darba kuljum.

Effetti renali u fuq l-għadam fil-popolazzjoni adulta

Effetti renali

Tenofovir huwa eliminat prinċipalment mill-kliwi. Kollass renali, indeboliment renali, krejatinina għolja, ipofosfatimja u tubulopatija prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi) kienu rrapportati bl-użu ta' tenofovir disoproxil fl-użu kliniku (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment renali

Is-sigurtà renali b'tenofovir kienet studjata biss b'mod limitat ħafna f'pazjenti adulti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi (tneħħija tal-krejatinina < 80 ml/min).

Effetti fuq l-għadam

Anormalitajiet fl-għadam bħal osteomalaċja li jistgħu jidhru bħala wġiġh persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li b'mod mhux frekwenti jistgħu jikkontribwixxu għal ksur jistgħu jkunu assoċjati ma' tubulopatija renali prossimali kkaġunata minn tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8).

Gie osservat tnaqqis fid-densità minerali tal-ghadam (BMD, bone mineral density) b'tenofovir disoproxil fi provi kliniċi kkontrollati randomised li damu sa 144 ġimgha f'pazjenti infettati bl-HIV jew bl-HBV (ara sezzjoni 4.8 u 5.1). Dan it-tnaqqis fil-BMD ġeneralment tjeib wara t-twaqqif tat-trattament.

Fi studji oħrajn (prospettivi u cross-sectional), l-aktar tnaqqis evidenti fil-BMD gie osservat f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil b'ħala parti minn kors li fih impeditur ta' protease msaħħah.

B'mod globali, minħabba l-anormalitajiet fl-ghadam assoċjati ma' tenofovir disoproxil u l-limitazzjonijiet ta' data fit-tul dwar l-impatt ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-ghadam u r-riskju ta' ksur, korsijiet alternattivi ta' trattament għandhom jiġu kkunsidrati għal pazjenti b'osteoporozżi jew b'passat mediku ta' ksur tal-ghadam.

Jekk ikun hemm suspett jew jinstabu anormalitajiet fl-ghadam, għandha tinkiseb konsultazzjoni xierqa.

Effetti renali u fuq l-ghadam fil-popolazzjoni pedjatrika

Hemm incertezzżi dwar it-tossicittà fl-ghadam u fil-kliewi assoċjati mal-effetti fit-tul. Flimkien ma' dan, ir-riversibbiltà ta' tossicittà renali ma tistax tiġi aċċertata b'mod sħiħ. Għalhekk, metodologija multidixxiplinarja hi rakkomandata biex wiehed jiżen b'mod adegwat fuq bażi individwali, il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju tat-trattament, biex jiġi deċiż il-monitoraġġ xieraq waqt it-trattament (li jinkludi deċiżjoni għat-twaqqif tat-trattament) u l-konsiderazzjoni tal-ħtieġa ta' supplimentazzjoni.

Effetti renali

Reazzjonijiet avversi renali konsistenti ma' tubulopatija renali prossimali ġew irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 li għandhom minn sentejn sa < 12-il sena fi studju kliniku GS-US-104-0352 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Monitoraġġ renali

Hu rakkomandat li l-funzjoni renali (tneħħija tal-kreatinina u phosphate fis-serum) tkun evalwata fil-pazjenti kollha qabel ma tinbeda t-terapija b'tenofovir disoproxil u li tkun wkoll immonitorjata wara ġimagħtejn sa erba' ġimghat ta' trattament, wara tliet xhur ta' trattament u wara kull tlieta sa sitt xhur ta' trattament wara dak il-perjodu f'pazjenti mingħajr fatturi ta' riskju renali. F'pazjenti li qegħdin f'riskju għal indeboliment renali, monitoraġġ iktar frekwenti tal-funzjoni renali hu meħtieġ.

Immaniġġjar renali

Jekk il-phosphate fis-serum huwa kkonfermat li hu < 3.0 mg/dl (0.96 mmol/l) fi kwalunkwe pazjent pedjatriku li jkun qed jirċievi tenofovir disoproxil, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgha, inkluż il-kejl tal-koncentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm, tal-potassium fid-demm u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Jekk ikun hemm suspett jew jinstabu xi anormalitajiet fil-kliewi, għandha tinkiseb konsultazzjoni ma' nefrologist biex tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil. L-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata.

L-ġħoti flimkien u riskju ta' tossicittà renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' jew fi żmien qasir minn meta jkun ittieħed prodott mediċinali nefrotossiku (eż. aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin-2) għandu jiġi evitat. Jekk l-użu konkomitanti ta' tenofovir disoproxil u ta' sustanzi nefrotossiki ma jistax jkun evitat, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata ta' kull ġimgha.

Każijiet ta' kollass tal-kliewi akuta wara l-bidu ta' doża għolja jew mediċini multipli anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs) ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil, u b'fatturi ta' riskju għal disfunzjoni renali. Jekk tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' NSAID, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata b'mod adegwat.

Riskju oghla ta' indeboliment renali ġie rappuratat f'pazjenti li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil flimkien ma' impeditur ta' protease msahħaħ b'ritonavir jew cobicistat. Monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu meħtieġ f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.5). F'pazjenti b'fatturi ta' riskju renali, l-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' impeditur ta' protease msahħaħ għandu jiġi evalwat b'attenzjoni.

Tenofovir disoproxil ma' ġiex klinikament evalwat f'pazjenti li kienu qed jirċievu prodotti mediċinali li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, li jinkludi t-trasportatur enajoniku organiku uman (hOAT) tal-proteini tat-trasport 1 u 3 jew MRP 4 (eż. cidofovir, prodott mediċinali nefrotossiku magħruf). Dawn il-proteini tat-trasportatur renali jistgħu jkunu responsabbli għas-sekrezzjoni tubulari u parzjalment, għall-eliminazzjoni ta' tenofovir u cidofovir mill-kliwi. Għalhekk, il-farmakokinetiċi ta' dawn il-prodotti mediċinali, li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, li jinkludu l-proteini tat-trasport hOAT 1 u 3 jew MRP 4, jistgħu jkunu mibdula jekk ikunu mogħtija flimkien. Sakemm ma jkunx neċessarju b'mod ċar, l-użu konkomitanti ta' dawn il-prodotti mediċinali li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, mhux irrakkomandat, iżda jekk dan l-użu ma jistax ikun evitat, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata kull ġimgħa (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwix rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2). Tenofovir disoproxil m'għandux jinbeda f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali u għandu jitwaqqaf f'pazjenti pedjatriċi li jiżviluppaw indeboliment renali matul it-terapija b'tenofovir disoproxil.

Effetti fuq l-għadam

Viread jista' jikkawża tnaqqis fil-BMD. L-effetti tat-tibdil fil-BMD assoċjat ma' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam fit-tul u r-riskju futur ta' ksur mhumix ċerti (ara sezzjoni 5.1).

Jekk jinstabu jew ikun hemm suspett ta' xi anormalitajiet fl-għadam f'pazjenti pedjatriċi, konsultazzjoni xierqa għandha tinkiseb ma' endokrinologu u/jew nefrologu.

Mard tal-fwied

Tenofovir u tenofovir disoproxil ma' jiġux metabolizzati minn enzimi tal-fwied. Twettaq studju farmakokinetiku f'pazjenti adulti mhux infettati bl-HIV bi gradi varji ta' indeboliment tal-fwied. Ma' ġie osservat l-ebda tibdil farmakokinetiku sinifikanti f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Taħrix tal-epatite

Taħrix waqt it-trattament: Taħrix spontanju tal-epatite B kronika huwa relattivament komuni u kkaratterizzat minn żidiet temporanji fl-ALT tas-serum. Wara li tinbeda terapija antivirali, l-ALT tas-serum jista' jiżdied f'xi pazjenti (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti b'mard kumpensat tal-fwied, dawn iż-żidiet fl-ALT tas-serum ġeneralment ma' jkunux akkompanjati minn żieda fil-konċentrazzjonijiet tal-bilirubina fis-serum jew dikumpensazzjoni epatika. Pazjenti b'ċirrozi jistgħu jkunu f'riskju oghla ta' dikumpensazzjoni epatika wara taħrix tal-epatite, u għalhekk għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija.

Taħrix wara t-twaqqif tat-trattament: Taħrix akut tal-epatite kien irrappurtat ukoll f'pazjenti li kienu waqqfu t-terapija kontra l-epatite B. Taħrix wara t-trattament normalment kien assoċjat ma' żieda fid-DNA tal-HBV, u fil-maġġoranza tagħha dehret li hija awto limitata. Madankollu, kien irrappurtat taħrix sever, li jinkludi fatalitajiet. Il-funzjoni epatika għandha tiġi mmonitorjata, f'intervalli ripetuti, b'eżaminazzjonijiet kliniċi u tal-laboratorju għal mill-inqas 6 xhur wara t-twaqqif tat-terapija kontra l-epatite B. Jekk ikun xieraq, it-tkomplija mill-ġdid tat-terapija kontra l-epatite B tista' tkun meħtieġa. F'pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwix rakkomandat, għax it-taħrix tal-epatite wara t-trattament jista' jwassal għal dikumpensazzjoni epatika.

Mard tal-fwied li jmur għall-agħar huwa serju b'mod speċjali, u xi kultant ikun fatali f'pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied.

Koinfezzjoni bl-epatite Ċ jew D: M'hemm l-ebda data dwar l-effikaċja ta' tenofovir f'pazjenti koinfettati bil-virus tal-epatite Ċ jew D.

*Koinfezzjoni bl-HIV-1 u l-epatite B: Minhabba r-riskju ta' żvilupp ta' reżistenza mill-HIV, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss bħala parti minn kors antiretrovirali xieraq ikkombinat f'pazjenti koinfettati bl-HIV/HBV. Pazjenti li diġà jbatu minn disfunzjoni tal-fwied, li tinkludi epatite kronika attiva, għandhom żieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata (CART) u jehtieġ li jiġu monitorjati skond il-prattika normali. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard tal-fwied qed imur għall-agħar f'pazjenti bħal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-ttrattament għandhom ikunu kkunsidrati. Madankollu, wiehed għandu jinnota li żidiet fl-ALT jistgħu jkunu parti mit-tneħħija tal-HBV matul terapija b'tenofovir, ara hawn fuq *Tahrix tal-epatite*.*

Użu ma' ċerti sustanzi antivirali kontra l-virus tal-epatite Ċ

L-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil ma' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ġie muri li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma, speċjalment meta jintuża flimkien ma' kors għall-HIV li fih tenofovir disoproxil u potenzjatur farmakokinetiku (ritonavir jew cobicistat). Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fl-ambjent ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmakokinetiku għadha ma' ġietx stabbilita. Ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mal-ghoti fl-istess hin ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ma' tenofovir disoproxil mogħti flimkien ma' impeditur tal-protease tal-HIV imsahħaħ (eż. atazanavir jew darunavir) għandhom jiġu kkunsidrati, b'mod partikolari f'pazjenti b'riskju miżjud ta' disfunzjoni renali. Pazjenti li rċievu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir fl-istess hin ma' tenofovir disoproxil u impeditur tal-protease tal-HIV imsahħaħ għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-dem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effetti tat-ttrattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-dem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-ttrattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Disfunzjoni tal-mitokondrija wara esponiment in utero

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti t-ttrattament b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrapportati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtropenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li deheru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija esposta fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikolari riżultati newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trażmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tar-riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali tista' ssehh u tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati matul l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip

Pneumocystis jirovecii. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u t-trattament jinbeda meta meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li tkun ġejja minn hafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' l-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oġġla tal-piż tal-ġisem), kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu parir mediku jekk ikollhom uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

Eċċipjenti

Viread 123 mg pilloli miksija b'rita fihom lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Ibbażat fuq riżultati ta' esperimenti *in vitro* u r-rotta tal-eliminazzjoni magħrufa ta' tenofovir, il-potenzjal għall-interazzjonijiet medjata minn CYP450 li tinvolvi tenofovir ma' prodotti mediċinali oħra hija baxxa.

L-użu fl-istess hin mhuwiex rakkomandat

Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide.

Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil.

Didanosine

L-ġhoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 1).

Prodotti mediċinali eliminati mill-kliwi

Minhabba li tenofovir hu primarjament eliminat mill-kliwi, l-ġhoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliwi jew jikkompetu għas-sekrezzjoni tubulari attiva permezz tal-proteini tat-trasport hOAT 1, hOAT 3 jew MRP 4 (eż. cidofovir) jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet fis-serum ta' tenofovir u/jew il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien.

L-użu ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' jew fi żmien qasir minn meta jkun ittiegħ prodott mediċinali nefrotossiku għandu jiġi evitat. Xi eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin-2 (ara sezzjoni 4.4).

Billi tacrolimus jista' jaffettwa l-funzjoni renali, monitoraġġ mill-qrib tad-doża hu rakkomandat meta jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil.

Interazzjonijiet ohra

Interazzjonijiet bejn tenofovir disoproxil u prodotti mediċinali ohrajn huma elenkati fit-Tabella 1 hawn taht (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”, darbtejn kuljum b'“b.i.d.” u darba kuljum bi “q.d.”).

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn tenofovir disoproxil u prodotti mediċinali ohrajn

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Impedituri ta' protease		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: L-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: L-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
NRTIs		
Didanosine	L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jirriżulta f'żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistemiku għad-didanosine.	Mhux rakkomandat li tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' didanosine (ara sezzjoni 4.4). Żieda fl-esponiment sistemiku għal didanosine tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine. B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika li kultant kienu fatali. L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-għadd ta' ċelluli CD4, possibbilment minhabba interazzjoni intraċellulari li żżid didanosine fosforilat (jigifieri attiv). Dożaġġ imnaqqas ta' 250 mg didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' rapporti ta' rati għoljin ta' falliment viroloġiku f'diversi kumbinazzjonijiet li kienu ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess ħin ma' adefovir dipivoxil (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sustanzi antivirali tal-virus tal-Epatite Ċ		
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_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 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_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 41% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u lopinavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahha reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 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_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' efavirenz huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir. Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' korsijiet li fihom efavirenz mhux rakkomandat.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahha reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenziatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi wżata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.

¹ Dejta ġġenerata minn dożaġġ simultanju b'ledipasvir/sofosbuvir. Ghoti mqassam (f'intervalli ta' 12-il siegħa) ipprova riżultati simili.

² Il-metabolit predominanti ta' sofosbuvir fiċ-ċirkolazzjoni.

³ Studju mwettaq b'voxilaprevir 100 mg addizzjonali sabiex jinkisbu l-esponimenti għal voxilaprevir mistennija f'pazjenti infettati b'HCV.

Studji li saru bi prodotti mediċinali oħra

Ma kien hemm l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil ingħata flimkien ma' emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (imsaħħaħ b'ritonavir), methadone, ribavirin, rifampicin, tacrolimus, jew il-kontraċettiv ormonali norgestimate/ethinyl oestradiol.

Tenofovir disoproxil għandu jittiehed mal-ikel, għax dan isaħħaħ il-biodisponibilità ta' tenofovir (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (iktar min 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid assoċjati ma' tenofovir disoproxil. Studji f'annimali ma urewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' tenofovir disoproxil jista' jkun ikkonsidrat waqt it-tqala, jekk hemm il-bżonn għalih.

Fil-letteratura, l-esponiment għal tenofovir disoproxil fit-tielet trimestru tat-tqala ntwerha li jnaqqas ir-riskju ta' trażmissjoni ta' HBV mill-omm għat-tarbija jekk tenofovir disoproxil jingħata lil ommijiet, flimkien ma' globulina immuni tal-epatite B u tilqima tal-epatite B fit-trabi.

Fi tliet provi kliniċi kkontrollati, total ta' 327 mara tqila b'infezzjoni kronika ta' HBV ingħataw tenofovir disoproxil (245 mg) darba kuljum mill-ġimgħa 28 sal-ġimgħa 32 tat-tqala sa minn xahar sa xahrejn wara l-hlas; in-nisa u t-trabi tagħhom ġew segwiti sa 12-il xahar wara t-twelid. Minn din id-data ma ħareġ l-ebda sinjal ta' sigurtà.

Treddiġh

Ġeneralment, jekk it-tarbijja tat-twelid tkun immaniġġjata b'mod adegwat għall-prevenzjoni tal-epatite B mat-twelid, omm bl-epatite B tista' tredda' lit-tarbijja tagħha.

Tenofovir huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi ħafna u l-esponiment tat-trabi mill-ħalib tas-sider huwa kkunsidrat żgħir ħafna. Għalkemm id-*data* fit-tul hija limitata, ma għet irrappurtata l-ebda reazzjoni avversa fi trabi mreda', u ommijiet infettati bl-HBV li jużaw tenofovir disoproxil jistgħu jreddgħu.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbijja, huwa rakkomandat li ommijiet li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

Hemm dejta klinika limitata dwar l-effett ta' tenofovir disoproxil fuq il-fertilità. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena fuq il-fertilità minn tenofovir disoproxil.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li l-isturdament kien irrappurtat waqt it-trattament b'tenofovir disoproxil.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

HIV-1 u epatite B: F'pazjenti li jkunu qed jirċievu tenofovir disoproxil, avvenimenti rari ta' indeboliment renali, kollass renali u avvenimenti mhux komuni ta' tubulopatija renali prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi), li xi kultant wasslu għal anormalitajiet fl-għadam (li b'mod mhux frekwenti jikkontribwixxu għal ksur) kienu rrappurtati. Monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat għal pazjenti li jkunu qed jirċievu Viread (ara sezzjoni 4.4).

HIV-1: Madwar terz tal-pazjenti jistgħu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi wara t-trattament b'tenofovir disoproxil meta mogħti ma' mediċini antiretrovirali oħra. Dawn ir-reazzjonijiet is-soltu huma effetti gastro-intestinali minn ħfief sa moderati. Madwar 1% tal-pazjenti adulti li ħadu t-trattament b'tenofovir disoproxil ma komplewx it-trattament minħabba l-effetti gastro-intestinali.

Epatite B: Madwar kwart tal-pazjenti jistgħu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi wara t-trattament b'tenofovir disoproxil, li l-biċċa l-kbira tagħhom ikunu ħfief. Fi provi kliniċi li saru fuq pazjenti infettati bl-HBV, l-iktar reazzjoni avversa għal tenofovir disoproxil li seħħet b'mod frekwenti kienet tqalligh (5.4%).

Tahrix akut tal-epatite kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu t-trattament kif ukoll f'pazjenti li waqqfu t-terapija kontra l-epatite B (ara sezzjoni 4.4).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

L-istima ta' reazzjonijiet avversi għal tenofovir disoproxil hi bbażata fuq dejta dwar is-sigurtà minn esperjenza minn studji kliniċi u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi kollha huma ppreżentati f'Tabella 2.

Studji kliniċi dwar l-HIV-1: L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studju kliniku dwar HIV-1 hija bbażata fuq l-esperjenza miksuba f'żewġ studji f'653 pazjent adulti esperjenzati bit-trattament li rċiew trattament b'tenofovir disoproxil (n = 443) jew placebo (n = 210) ikkombinati ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra għal 24 ġimgħa u ukoll fi studju komparattiv double-blind ikkontrollat li fih 600 pazjent adulti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel, irċiew it-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil (n = 299) jew stavudine (n = 301) ikkombinati ma' lamivudine u efavirenz għal 144 ġimgħa.

Studji kliniċi dwar l-epatite B: L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn *data* minn studju kliniku dwar l-HBV hija primarjament ibbażata fuq l-esperjenza f'żewġ studji komparattivi, double-blind u kkontrollati li fihom 641 pazjent adult b'epatite B kronika u mard kumpensat tal-fwied li rċiewu trattament b'tenofowir disoproxil 245 mg kuljum (n = 426) jew adefowir dipivoxil 10 mg kuljum (n = 215) għal 48 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati bit-tkomplija tat-trattament għal 384 ġimgħa kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta' tenofowir disoproxil. Wara tnaqqis inizjali ta' madwar -4.9 ml/min (bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft Gault) jew -3.9 ml/min/1.73 m² (bl-użu tal-ekwazzjoni tal-modifikazzjoni tad-dieta f'mard renali [MDRD, modification of diet in renal disease]) wara l-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament, ir-rata ta' tnaqqis annwali wara l-linja bażi tal-funzjoni renali rrappurtata f'pazjenti ttrattati b'tenofowir disoproxil kienet ta' -1.41 ml/min kull sena (bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft Gault) u -0.74 ml/min/1.73 m² kull sena (bl-użu tal-ekwazzjoni MDRD).

Pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied: Il-profil tas-sigurtà ta' tenofowir disoproxil f'pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied kien evalwat fi studju (GS-US-174-0108) double blind, ikkontrollat b'mod attiv li fih il-pazjenti adulti rċiewu trattament b'tenofowir disoproxil (n = 45) jew emtricitabine flimkien ma' tenofowir disoproxil (n = 45) jew entecavir (n = 22) għal 48 ġimgħa.

Fil-fergħa tat-trattament b'tenofowir disoproxil, 7% tal-pazjenti waqqfu t-trattament minhabba avveniment avvers; 9% tal-pazjenti kellhom żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl sa ġimgħa 48; ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti bejn il-fergħat ikkombinati tal-istudju b'tenofowir u l-fergħa tal-istudju b'entecavir. Wara 168 ġimgħa, 16% (7/45) tal-grupp ta' tenofowir disoproxil, 4% (2/45) tal-grupp ta' emtricitabine u tenofowir disoproxil, u 14% (3/22) tal-grupp ta' entecavir esperjenzaw nuqqas ta' tollerabilità. Tlettax fil-mija (6/45) tal-grupp ta' tenofowir disoproxil, 13% (6/45) tal-grupp ta' emtricitabine u tenofowir disoproxil, u 9% (2/22) tal-grupp ta' entecavir kellhom żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl.

F'ġimgħa 168, f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied, ir-rata ta' mewt kienet ta' 13% (6/45) fil-grupp ta' tenofowir disoproxil, 11% (5/45) fil-grupp ta' emtricitabine u tenofowir disoproxil u 14% (3/22) fil-grupp ta' entecavir. Ir-rata ta' karċinoma epatoċellulari kienet ta' 18% (8/45) fil-grupp ta' tenofowir disoproxil, 7% (3/45) fil-grupp ta' emtricitabine u tenofowir disoproxil u 9% (2/22) fil-grupp ta' entecavir.

Individwi b'punteġġ ta' CPT għoli fil-linja bażi kienu f'riskju ogħla li jiżviluppaw avvenimenti avversi serji (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'epatite B kronika reżistenti għal lamivudine: L-ebda reazzjoni avversa ġdida għal tenofowir disoproxil ma kienet identifikata minn studju randomised u double-blind (GS-US-174-0121) li fih 280 pazjent reżistenti għal lamivudine rċiewu trattament b'tenofowir disoproxil (n = 141) jew emtricitabine/tenofowir disoproxil (n = 139) għal 240 ġimgħa.

Ir-reazzjonijiet avversi b'raba suspetta (almenu possibbli) mat-trattament huma elenkati hawn taht skond il-klassi ta' sistema ta' l-organi fil-ġisem u skond il-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Il-frekwenza hija deskritta bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$) jew rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$).

Tabella 2: Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofowir disoproxil bbażat fuq studju kliniku u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Frekwenza	Tenofowir disoproxil
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	
Komuni hafna:	ipofosfatimja ¹
Mhux komuni:	ipokalmija ¹
Rari:	aċidożi lattika
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni hafna:	sturdament

Frekwenza	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	
Komuni ħafna:	dijarrea, rimettar, tqalligh
Komuni:	gass fl-istonku
Mhux komuni:	pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	
Komuni:	żieda fit-transaminases
Rari:	stejatożi epatika, epatite
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	
Komuni ħafna:	raxx
Rari:	aŋġjoedema
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnetivi:</i>	
Komuni:	tnaqqis fid-densità minerali tal-ġhadam ³
Mhux komuni:	rabdomijolosi ¹ , dghjufija fil-muskoli ¹
Rari:	osteomalaċja (li tidher b'ħala wġiġħ fl-ġhadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) ^{1,2} , majopatija ¹
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria:</i>	
Mhux komuni:	żieda fil-krejinina, tubulopatija renali prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi)
Rari:	kollass tal-kliwi akut, kollass tal-kliwi, nekrozi tubulari akuta, nefrite (li tinkludi nefrite interstizzjali akuta) ² , dijabete <i>insipidus</i> nefroġenika
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Komuni ħafna:	astenja

¹ Din ir-reazzjoni avversa tista' ssehh b'ħala konsegwenza ta' tubulopatija renali prossimali. Mhijiex ikkunsidrata li hi assoċjata b'mod kawżali ma' tenofovir disoproxil fl-assenza ta' din il-kundizzjoni.

² Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq iżda mhux osservata fi studji kliniċi kkontrollati randomised jew il-programm ta' aċċess imkabbar ta' tenofovir disoproxil. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stmata mill-kalkulazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal tenofovir disoproxil fi studji kliniċi kkontrollati randomised u l-programm ta' aċċess imkabbar (n = 7,319).

³ Il-frekwenza ta' din ir-reazzjoni avversa kienet stmata abbażi ta' data dwar is-sigurtà dderivata minn studji kliniċi differenti b'TDF f'pazjenti infettati bl-HBV. Ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

HIV-1 u epatite B:

Indeboliment renali

Billi Viread jista' jikkawża ħsara renali, il-monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 *Sommarju tal-profil tas-sigurtà*). Tubulopatija renali prossimali ġeneralment fieqet jew marret għall-aħjar wara t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Madankollu, f'xi pazjenti, tnaqqis fit-tneħħija tal-krejinina m'għaddietx kompletament minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Pazjenti f'riskju ta' indeboliment renali (b'ħal pazjenti b'fatturi ta' riskju renali fil-linja bażi, mard ta' l-HIV li jkun fi stadju avvanzat, jew pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali nefrotossici fl-istess ħin) għandhom riskju akbar li jkollhom irkupru mhux komplet tal-funzjoni renali minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Aċidożi lattika

Kienet rappurtata każijiet ta' aċidożi lattika b'tenofovir disoproxil waħdu jew flimkien ma' antiretrovirali oħra. Pazjenti li għandhom fatturi li jippreddisponu b'ħal pazjenti b'marda mhux kumpensata tal-fwied, jew pazjenti li jirċievu mediċini fl-istess waqt magħrufa li jikkawżaw aċidożi lattika huma f'riskju akbar li jkollhom aċidożi lattika severa waqt trattament b'tenofovir disoproxil, inklużi riżultati fatali.

HIV-1:

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demem jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu tar-riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi

Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan il-mard mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Epatite B:

Tahrax tal-epatite waqt it-trattament

Fi studji fuq pazjenti li qatt ma nġataw nukleosides, židiet tal-ALT waqt it-trattament ta' > 10 darbiet iżjed mill-ULN (limitu ta' fuq tan-normal) u iktar mid-doppju tal-linja bażi sehhew fi 2.6% tal-pazjenti li kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil. Židiet tal-ALT kellhom medjan ta' hin biex jibdedu ta' 8 ġimgħat, fiequ mat-tkomplija tat-trattament, u, fil-maġġoranza tal-każijiet, kienu assoċjati ma' tnaqqis ta' $\geq 2 \log_{10}$ kopji/ml fl-ammont virali preżenti qabel jew fl-istess hin maż-żieda fl-ALT. Il-monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni epatika hu rakkomandat matul it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Tahrax tal-epatite wara t-twaqqif tat-trattament

F'pazjenti infettati bl-HBV, evidenza klinika u mil-laboratorju ta' tahrax tal-epatite sehhiet wara t-twaqqif tat-terapija għall-HBV (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq żewġ studji randomised (studji GS-US-104-0321 u GS-US-104-0352) f'184 pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 (minn età ta' sentejn sa < 18-il sena) li rċew it-trattament b'tenofovir disoproxil (n = 93) jew bil-placebo/komparatur attiv (n = 91) flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra għal 48 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċew trattament b'tenofovir disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjoni 4.8 *Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi* u 5.1).

Tnaqqis fil-BMD ġie rrappurtat f'pazjenti pedjatriċi. F'adolesxenti infettati b'HIV-1, il-punteggi Ż tal-BMD osservati f'individwi li rċew tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċew placebo. Fi tfal infettati b'HIV-1, il-punteggi Ż tal-BMD osservati f'individwi li qalbu għal tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li baqgħu fuq il-kors tagħhom li kien fih stavudine jew zidovudine (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Fi studju GS-US-104-0352, 8 minn 89 pazjent pedjatriku (9.0%) espoti għal tenofovir disoproxil (esponiment medjan ta' tenofovir disoproxil ta' 331 ġimgħa) waqqfu l-mediċina tal-istudju minhabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali tal-kliwi, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil. Seba' pazjenti kellhom rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata (GFR) b'valuri bejn 70 u 90 mL/min/1.73 m². Fosthom, 3 pazjenti kellhom tnaqqis klinikament sinifikanti fil-GFR stmat li marret għall-aħjar wara li twaqqaf tenofovir disoproxil.

Epatite B kronika

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq studju randomised (Studju GS-US-174-0115) f'106 pazjenti adolesxenti (b'età minn 12 sa < 18-il sena) b'epatite B kronika li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) jew placebo (n = 54) għal 72 ġimgħa u fuq studju randomised (Studju GS-US-174-0144) f'89 pazjent b'epatite B kronika (b'età minn sentejn sa < 12-il sena) li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil (n = 60) jew placebo (n = 29) għal 48 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċew it-trattament b'tenofovir

disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji klinici ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.8 *Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi* u 5.1).

Tnaqqis fil-BMD gie osservat f'pazjenti pedjatrici infettati bl-HBV b'età minn sentejn sa < 18-il sena. Il-punteggi Z tal-BMD osservati f'individwi li rċievew tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċievew placebo (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Popolazzjoni(jiet) speċjali oħrajn

Pazjenti b'indeboliment renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatrici b'indeboliment renali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Epatite li tmur għall-aġħar wara l-waqfien tat-trattament

F'pazjenti infettati bl-HIV u li huma infettati wkoll bl-HBV, sehhet evidenza klinika u tal-laboratorju tal-epatite wara l-waqfien ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'Appendiċi V.**

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Jekk isehh każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3), u t-trattament ta' appoġġ regolari għandu jingħata kif meħtieġ.

Immanigġjar

Tenofovir jista' jitneħħa permezz ta' dijalizi tad-demmi; it-tneħħija b'dijalizi tad-demmi medjana ta' tenofovir hi ta' 134 ml/min. Mhux magħruf jekk tenofovir jistax jitneħħa permezz ta' dijalizi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; impedituri ta' nukleoside u nukleotide reverse transcriptase, Kodiċi ATC: J05AF07

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Tenofovir disoproxil fumarate huwa sustanza ta' fumarate tal-prodroga tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil huwa assorbit u mibdul għas-sustanza attiva tenofovir, li hija analoga ta' nukleoside monophosphate (nukleotide). Imbagħad tenofovir jinbidel għall-metabolit attiv, tenofovir diphosphate, terminatur tal-katina obligate, permezz ta' enzimi ċellulari espressi b'mod konstitutiv. Il-ħin biex il-livell ta' tenofovir diphosphate jonqos bin-nofs huwa ta' 10 sigħat ġewwa ċ-ċellula f'celluli mononukleari tad-demmi periferali (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) attivati u 50 siegħa f'dawk li qed jistrieħu. Tenofovir diphosphate jinibixxi l-polimerases tar-reverse transcriptase tal-HIV-1 u l-polymerase tal-HBV permezz ta' kompetizzjoni diretta li tehel mas-sottostrat naturali tad-deoxyribonukleotide u, wara l-inkorporazzjoni ġod-DNA, permezz tat-terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Tenofovir diphosphate huwa impeditur dgħajef tal-polimerases ċellulari α , β , u γ . F'konċentrazzjonijiet sa 300 $\mu\text{mol/l}$, tenofovir ma wera l-ebda effett fuq is-sintesi mitokondrijali tad-DNA jew fuq il-produzzjoni ta' l-aċidu lattiku f'assay *in vitro*.

Dejta dwar l-HIV

Attività antivirali HIV in vitro: Il-konċentrazzjoni ta' tenofovir meħtieġa għall-inibizzjoni ta' 50% (EC₅₀) ta' l-istrejn naturali mrobbi fil-laboratorju HIV-1_{IIIB} huwa 1-6 μmol/l f'razza ta' ċelluli tal-limfojdi u 1.1 μmol/l kontra HIV-1 primarja sottotip B iżolati f'PBMCs. Tenofovir huwa ukoll attiv kontra s-sottotipi A, Ċ, D, E, F, Ġ, u O ta' HIV-1 u kontra HIV_{BaL} f'ċelluli makrofagi/monocistiċi primarji. Tenofovir juri attività *in vitro* kontra HIV-2, b'EC₅₀ ta' 4.9 μmol/l f'ċelluli MT-4.

Reżistenza: Strejns ta' HIV-1 bi tnaqqis fis-sensittività għal tenofovir u b'mutazzjoni K65R f'reverse transcriptase intaġħzlu *in vitro* u f'xi pazjenti (ara Effikaċja klinika u sigurtà). Tenofovir disoproxil għandu jkun evitat f'pazjenti li mhux l-ewwel darba li ngħataw sustanzi antiretrovirali bi strejns bil-mutazzjoni K65R (ara sezzjoni 4.4). Barra minn hekk, sostituzzjoni K70E f'HIV-1 reverse transcriptase intgħazlet minn tenofovir u tirriżulta fis-sensittività mnaqqsa ta' livell baxx għal tenofovir.

Studji kliniċi fuq pazjenti esperjenzati bit-trattament evalwaw l-attività kontra l-HIV ta' tenofovir disoproxil 245 mg kontra strejns ta' HIV-1 b'reżistenza għal impedituri ta' nukleoside. Ir-riżultati jindikaw li pazjenti li l-marda tal-HIV tagħhom kellha 3 jew aktar mutazzjonijiet assoċjati ma' l-analogi ta' thymidine (TAMs) li kienu jinkludu l-mutazzjoni M41L jew L210W reverse transcriptase wrew tnaqqis fir-respons għat-terapija ta' 245 mg tenofovir disoproxil .

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effetti ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1 esperjenzati bit-trattament u pazjenti li qatt ma kienu ħadu terapija qabel gew ippruvati fi provi fuq medda ta' 48 ġimġha u 144 ġimġha rispettivament.

Fl-istudju GS-99-907, 550 pazjenti adulti esperjenzati bit-trattament kienu ttrattati bi placebo jew 245 mg tenofovir disoproxil għal 24 ġimġha. Il-medja bażi ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4 kien ta' 427 ċelluli/mm³, il-medja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 3.4 log₁₀ kopja/ml (78% tal-pazjenti kellhom ammont ta' viri ta' < 5,000 kopja/ml) u d-dewmien medju tat-trattament għal HIV mogħti qabel kien ta' 5.4 snin. L-analiżi ġenotipika bażi ta' HIV iżolati minn 253 pazjenti wriet li 94% tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet reżistenti għal HIV-1 assoċjat ma' l-impedituri ta' nukleoside reverse transcriptase, 58% kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' l-impedituri ta' protease u 48% kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' l-impedituri ta' non-nukleoside reverse transcriptase.

F'Ġimġha 24, il-bidla medja imkejla fuq ħin bil-linja bażi f'log₁₀ livelli ta' plazma HIV-1 RNA (DAVG₂₄) kienet ta' -0.03 log₁₀ kopja/ml u ta' -0.61 log₁₀ kopja/ml għall-placebo u reċipjenti ta' 245 mg tenofovir disoproxil (p < 0.0001). Differenza sinifikanti fl-istatistika favur 245 mg tenofovir disoproxil dehret fil-bidla medja imkejla fuq ħin minn linja bażi f'Ġimġha 24 (DAVG₂₄) għall-għadd ta' CD4 (+13 ċelluli/mm³ għal 245 mg tenofovir disoproxil kontra -11 ċelluli/mm³ għall-placebo, valur p = 0.0008). Ir-reazzjoni antivirali għal tenofovir disoproxil kienet tajba tul it-48 ġimġha (DAVG₄₈ kien ta' -0.57 log₁₀ kopja/ml, il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt 400 jew 50 kopja/ml kien ta' 41% u 18% rispettivament). Tmien pazjenti (2%) li ħadu t-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil 245 mg żviluppaw il-mutazzjoni K65R matul l-ewwel 48 ġimġha.

Il-fażi ta' l-istudju GS-99-903 ikkontrollat b'mod attiv li sar matul 144 ġimġha u double-blind evalwa l-effiċjenza u s-sigurtà ta' 245 mg tenofovir disoproxil kontra stavudine meta użat f'kombinazzjoni ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1, li qatt ma ħadu terapija antiretrovirali. Il-medja tal-linja bażi ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4 kien ta' 279 ċellula/mm³, il-medja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 4.91 log₁₀ kopja/ml, 19% tal-pazjenti kellhom infezzjoni sintomatika ta' HIV-1 u 18% kellhom AIDS. Il-pazjenti kienu mqassmin skond il-linja bażi HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4. Tlieta u erbgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom ammont ta' viri bażi ta' > 100,000 kopja/ml u 39% kellhom għadd taċ-ċelluli CD4 < 200 ċellula/ml.

B'analizi bil-ħsieb li tfejjaq (tagħrif nieqes u tibdil fit-terapija antiretrovirali (ART) hu kkunsidrat bħala falliment), il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt 1-400 kopja/ml u 1-50 kopja/ml fl-48 ġimġha ta' trattament kien ta' 80% u 76% rispettivament fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, meta mqabbel ma' 84% u 80% fil-fergħa ta' stavudine. F'144 ġimġha, il-proporzjon ta' pazjenti

b'HIV-1 RNA taht l-400 kopja/ml u l-50 kopja/ml kien ta' 71% u 68% rispettivament fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, meta mqabbel ma' 64% u 63% fil-fergħa ta' stavudine.

Il-bidla medja tal-linja bażi għal HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4 fi 48 ġimgħa ta' trattament kienu simili fiż-żewġ gruppi li ħadu t-trattament (-3.09 u -3.09 log₁₀ kopja/ml; +169 u 167 ċellula/mm³ fil-gruppi ta' 245 mg tenofovir disoproxil u stavudine, rispettivament). F'144 ġimgħa ta' trattament, il-bidla medja mil-linja bażi baqgħet simili fiż-żewġ gruppi li ħadu t-trattament (-3.07 u -3.03 log₁₀ kopja/ml; +263 u +283 ċellula/mm³ fil-gruppi ta' 245 mg tenofovir disoproxil u stavudine, rispettivament). Reazzjoni konsistenti għat-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil dehret irrISPettivament mil-linja bażi ta' HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4.

Il-mutazzjoni f'K65R seħħet f'perċentwal kemmxejn oġħla ta' pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil milli fil-grupp ta' kontroll attiv (2.7% kontra 0.7%). Reżistenza għal efavirenz jew lamivudine jew seħħet qabel jew fl-istess hin ma' l-iżvilupp ta' K65R fil-każijiet kollha. Tmien pazjenti kellhom HIV li wriet K65R fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, 7 minn dawn il-każijiet seħħew matul l-ewwel 48 ġimgħa tat-trattament u l-aħħar wieħed seħħ fis-96 ġimgħa. L-ebda żvilupp ieħor ta' K65R ma kien osservat sal-144 ġimgħa. Pazjent wieħed fil-parti tal-istudju dwar tenofovir disoproxil żviluppa s-sostituzzjoni K70E fil-virus tiegħu. Miż-żewġ analiżi ġenotipici u fenotipici ma' kienx hemm evidenza ta' rotot oħra għar-reżistenza għal tenofovir.

Dejta dwar l-HBV

Attività antivirali kontra l-HBV in vitro: L-attività antivirali *in vitro* ta' tenofovir kontra l-HBV kienet evalwata fir-razza ta' ċelluli HepG2 2.2.15. Il-valuri tal-EC₅₀ għal tenofovir kienu fil-medda ta' 0.14 sa 1.5 µmol/l, b'valuri tas-CC₅₀ (50% tal-konċentrazzjoni taċ-ċitotossicità) ta' > 100 µmol/l.

Reżistenza: Ma kienu identifikati l-ebda mutazzjonijiet tal-HBV assoċjati mar-reżistenza għal tenofovir disoproxil (ara Effikaċja klinika u sigurtà). F'assaggi bbażati fuq iċ-ċelluli, strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtV173L, rtL180M, u rtM204I/V assoċjati ma' reżistenza għal lamivudine u telbivudine, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 0.7 sa 3.4 darbiet iktar minn dik tal-istrejn naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V u rtM250V assoċjati ma' reżistenza għal entecavir, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 0.6 sa 6.9 darbiet iktar minn dik tal-istrejn naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu mutazzjonijiet rtA181V u rtN236T assoċjati ma' reżistenza għal adefovir, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 2.9 sa 10 darbiet iktar minn dik tal-istrejn naturali tal-virus. Viruses li kien fihom il-mutazzjoni rtA181T baqgħu sensitivi għal tenofovir b'valuri tal-EC₅₀ li kienu 1.5 drabi iżjed minn dik tal-istrejn naturali tal-virus.

Effikaċja klinika

Id-dimostrazzjoni tal-benefiċċju ta' tenofovir disoproxil f'mard kumpensat u mhux kumpensat hi bbażata fuq risponsi viroloġiċi, bijokimiċi u seroloġiċi f'adulti b'epatite B kronika pożittiva għal HBeAg u negattiva għal HBeAg. Pazjenti ttrattati kienu jinkludu dawk li qatt ma kienu ħadu trattament qabel, dawk li ngħataw lamivudine, dawk li ngħataw adefovir dipivoxil u pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi. Intwera wkoll benefiċċju bbażat fuq risponsi istoloġiċi f'pazjenti kumpensati.

Esperjenza f'pazjenti b'mard kumpensat tal-fwied f'ġimgħa 48 (studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103)

Riżultati wara 48 ġimgħa minn żewġ studji ta' fażi 3 li kienu randomised u double-blind li qabblu tenofovir disoproxil ma' adefovir dipivoxil f'pazjenti adulti b'mard kumpensat tal-fwied huma ppreżentati f'Tabella 3 hawn taht. Studju GS-US-174-0103 twettaq fuq 266 pazjent (randomised u ttrattati) li kienu pożittivi għal HBeAg filwaqt li studju GS-US-174-0102 twettaq fuq 375 pazjent (randomised u ttrattati) li kienu negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAb.

F'dawn iż-żewġ studji, tenofovir disoproxil kien superjuri b'mod sinifikanti għal adefovir dipivoxil għall-iskop finali tal-effikaċja primarju ta' rispons shiħ (definit bħala livelli tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml u titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-aġħar il-fibrożi ta' Knodell). It-trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kien ukoll

assoċjat ma' porzjonijiet akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, meta mqabbel mat-trattament b'adefovir dipivoxil 10 mg. Iż-żewġ trattamenti pproduċew riżultati simili fir-rigward ta' rispons istoloġiku (definit bħala titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti minghajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell) f'gimgha 48 (ara Tabella 3 hawn taħt).

Fi studju GS-US-174-0103, proporzjon akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil milli fil-grupp ta' adefovir dipivoxil, kellu ALT normalizzat u kiseb telf ta' HBsAg f'gimgha 48 (ara Tabella 3 hawn taħt).

Tabella 3: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti kumpensati li kienu negattivi għal HBeAg u f'pazjenti kumpensati li kienu pożittivi għal HBeAg f'gimgha 48

	Studju 174-0102 (negattivi għal HBeAg)		Studju 174-0103 (pożittivi għal HBeAg)	
Parametru	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Rispons shih (%)^a	71*	49	67*	12
Istoloġija Rispons istoloġiku (%) ^b	72	69	74	68
Tnaqqis medjan fid-DNA tal-HBV mil-linja bażi^c (log ₁₀ kopji/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) ALT normalizzat ^d	76	77	68*	54
Seroloġija (%) Telf ta' HBeAg/ serokonverżjoni Telf ta' HBsAg/ serokonverżjoni	n/a 0/0	n/a 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

* Valur p versus adefovir dipivoxil ta' < 0.05.

^a Rispons shih definit bħala livelli tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml u titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti minghajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell.

^b Titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti minghajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell.

^c Tibdil medjan minn DNA tal-HBV fil-linja bażi sempliċiment jirrifletti d-differenza bejn id-DNA tal-HBV fil-linja bażi u l-limitu tal-osservazzjoni (LOD, limit of detection) tal-assaġġ.

^d Il-popolazzjoni użata għall-analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

n/a = mhux applikabbli.

Tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' porzjonijiet akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti b'DNA tal-HBV li ma setgħetx tkun osservata (< 169 kopja/ml [< 29 IU/ml]; il-limitu tal-kwantifikazzjoni tal-assaġġ Roche Cobas Taqman HBV), meta mqabbel ma' adefovir dipivoxil (studju GS-US-174-0102; 91%, 56% u studju GS-US-174-0103; 69%, 9%), rispettivament.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'pazjenti li fil-passat ingħataw nukleosides (n = 51) u pazjenti li qatt ma ngħataw nukleosides (n = 375) u f'pazjenti b'ALT normali (n = 21) u ALT anormali (n = 405) fil-linja bażi meta l-istudji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103 kienu kkombinati. Disgħa u erbgħin mill-51 pazjent li fil-passat ingħataw in-nukleosides, kienu ttrattati b'lamivudine fil-passat. Tlieta u sebghin fil-mija tal-pazjenti li fil-passat ingħataw in-nukleosides u 69% tal-pazjenti li qatt ma ngħataw nukleosides irnexxielhom jiksibu rispons shih għat-trattament; 90% tal-pazjenti li fil-passat ingħataw nukleosides u 88% li fil-passat qatt ma ngħataw nukleosides kisbu trażżin tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Il-pazjenti kollha b'ALT normali fil-linja bażi u 88% tal-pazjenti b'ALT anormali fil-linja bażi kisbu trażżin tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml.

Esperjenza ta' aktar minn 48 ġimgha fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103

Fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103, wara li rċivew trattament double blind għal 48 ġimgha (tenofovir disoproxil 245 mg jew adefovir dipivoxil 10 mg), il-pazjenti inqalbu minghajr l-ebda interruzzjoni fit-trattament għal tenofovir disoproxil open label. Fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103, 77% u 61% tal-pazjenti komplew fl-istudju sa 384 ġimgha, rispettivament. F'ġimghat 96, 144, 192, 240, 288 u 384, it-trażżin virali, ir-risponsi bijokimiċi u seroloġiċi nżammu bit-tkomplija tat-trattament b'tenofovir disoproxil (ara Tabelli 4 u 5 hawn taht).

Tabella 4: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti kumpensati li kienu negattivi għal HBeAg f'ġimgha 96, 144, 192, 240, 288 u 384 ta' trattament open label

Parametru ^a	Studju 174-0102 (negattivi għal HBeAg)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Ġimgha	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) ALT normalizzat ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Seroloġija (%) Telf ta' HBeAg/ serokonverżjoni	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Telf ta' HBsAg/ serokonverżjoni	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 Ibbażat fuq algoritmu ta' Evalwazzjoni fit-Tul (Analizi LTE) - Pazjenti li waqqfu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel ġimgha 384 minhabba riżultat aħhari definit mill-protokoll, kif ukoll dawk li spiċċaw ġimgha 384, huma inklużi fid-denominatur.

^b 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 48 ġimgha open label.

^c 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^d Il-popolazzjoni użata għall-analizi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

^e 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 96 ġimgha open label.

^f 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 96 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^g 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 144 ġimgha open label.

^h 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 144 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

ⁱ 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 192 ġimgha open label.

^j 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 192 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^k Pazjent wieħed f'dan il-grupp sar negattiv għal HBsAg għall-ewwel darba fil-vista ta' ġimgha 240 u kien għadu fl-istudju fil-hin li waqqfet tingabar id-*data*. Madankollu, it-telf tal-HBsAg fl-individwu fl-aħhar ġie kkonfermat fil-vista sussegwenti.

^l 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 240 ġimgha open label.

^m 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 240 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

ⁿ Il-figuri pprezentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analizi Kaplan Meier li jeskludu *data* miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open label (KM-TDF).

^o 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 336 ġimgha open label.

^p 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 336 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

n/a = mhux applikabbli.

Tabella 5: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti kumpensati li kienu pożittivi għal HBeAg f'ġimgha 96, 144, 192, 240, 288 u 384 ta' trattament open label

Parametru ^a	Studju 174-0103 (pożittivi għal HBeAg)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Ġimgha	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) ALT normalizzat ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56

	Studju 174-0103 (pożittivi għal HBeAg)											
Parametru ^a	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Gimgha	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
Serologija (%)												
Telf ta' HBeAg/ serokonverżjoni	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
Telf ta' HBsAg/ serokonverżjoni	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 Ibbażat fuq algoritmu ta' Evalwazzjoni fit-Tul (Analizi LTE) - Pazjenti li waqqfu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel gimgha 384 minhabba riżultat aħhari definit mill-protokoll, kif ukoll dawh li spiċċaw gimgha 384, huma inklużi fid-denominatur.

^b 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 48 gimgha open label.

^c 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^d Il-popolazzjoni użata għall-analizi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

^e 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 96 gimgha open label.

^f 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 96 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^g Il-figuri ppreżentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analizi Kaplan Meier li jinkludu data miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open label (KM-ITT).

^h 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 144 gimgha open label.

ⁱ 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 144 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^j 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 192 gimgha open label.

^k 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 192 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^l Il-figuri ppreżentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analizi Kaplan Meier li jinkludu data miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open label (KM-TDF).

^m 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 240 gimgha open label.

ⁿ 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 240 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^o 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 336 gimgha open label.

^p 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 336 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

Data akkoppjata fil-linja bażi u minn bijopsija tal-fwied f'gimgha 240 kienet disponibbli għal 331/489 pazjent li baqgħu fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103 f'gimgha 240 (ara Tabella 6 hawn taht). Hamsa u disghin fil-mija (225/237) tal-pazjenti mingħajr ċirrozi fil-linja bażi u 99% (93/94) tal-pazjenti b'ċirrozi fil-linja bażi jew ma kellhom l-ebda bidla jew kellhom titjib fil-fibrozi (punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak). Mill-94 pazjent b'ċirrozi fil-linja bażi (punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak: 5 6), 26% (24) ma kellhom l-ebda bidla fil-punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak u 72% (68) kellhom rigressjoni taċ-ċirrozi sa gimgha 240 bi tnaqqis fil-punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak ta' mill-inqas 2 punti.

Tabella 6: Rispons istoloġiku (%) f'individwi kumpensati li kienu negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAg f'gimgha 240 meta mqabbla mal-linja bażi

	Studju 174-0102 (negattivi għal HBeAg)		Studju 174-0103 (pożittivi għal HBeAg)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Rispons istoloġiku ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Il-popolazzjoni użata għal analizi ta' istoloġija kienet tinkludi biss pazjenti b'data disponibbli tal-bijopsija tal-fwied (Nieqsa = Esklużi) sa gimgha 240. Ir-rispons wara ż-żieda ta' emtricitabine hu eskluż (total ta' 17-il individwu fiż-żewġ studji).

^b Titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma mar għall-agħar il-punteġġ tal-fibrozi ta' Knodell.

^c 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn massimu ta' 192 gimgha open-label.

^d 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn massimu ta' 192 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

L-esperjenza f'pazjenti infettati wkoll bl-HIV u li kellhom esperjenza ta' lamivudine fil-passat
Fi studju randomised li dam 48 gimgha, ikkontrollat u double blind, dwar tenofovir disoproxil 245 mg f'pazjenti adulti koinfettati bl-HIV-1 u bl-epatite B kronika li fil-passat ingħataw lamivudine (studju ACTG 5127), il-medja tal-livelli tad-DNA tal-HBV fis-serum fil-linja bażi f'pazjenti randomised

għall-parti tal-istudju b'tenofovir kienet ta' 9.45 log₁₀ kopji/ml (n = 27). It-trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kien assoċjat ma' bidla medja fid-DNA tal-HBV fis-serum mil-linja bażi, fil-pazjenti li għalihom kien hemm data ta' 48 ġimgħa, ta' 5.74 log₁₀ kopji/ml (n = 18). Flimkien ma' dan, 61% tal-pazjenti kellhom ALT normali f'ġimgħa 48.

L-esperjenza f'pazjenti b'replikazzjoni virali persistenti (studju GS-US-174-0106)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tenofovir disoproxil 245 mg jew ta' tenofovir disoproxil 245 mg flimkien ma' 200 mg ta' emtricitabine giet evalwata fi studju randomised u double blind (studju GS-US-174-0106), f'pazjenti adulti li kienu pożittivi għal HBeAg u pazjenti adulti li kienu negattivi għal HBeAg li kellhom viremija persistenti (DNA tal-HBV ta' $\geq 1,000$ kopja/ml) waqt li kienu qed jirċievu adefovir dipivoxil 10 mg għal iktar minn 24 ġimgħa. Fil-linja bażi, 57% tal-pazjenti randomised għal tenofovir disoproxil kontra 60% tal-pazjenti randomised għall-grupp ta' trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, kienu ttrattati fil-passat b'lamivudine. Globalment, f'ġimgħa 24, it-trattament b'kors li kien fih tenofovir disoproxil, irriżulta f'66% (35/53) tal-pazjenti b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml) kontra 69% (36/52) tal-pazjenti ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (p = 0.672). Flimkien ma' dan, 55% (29/53) tal-pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil kellhom DNA tal-HBV li ma setgħetx tkun osservata (< 169 kopja/ml [< 29 IU/ml]; il-limitu tal-kwantifikazzjoni tal-assaġġ Roche Cobas TaqMan HBV) kontra 60% (31/52) tal-pazjenti ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (p = 0.504). Il-paraguni bejn il-gruppi tat-trattament wara ġimgħa 24 huma diffiċli biex wiehed jinterpretahom għax l-investigaturi kellhom l-għażla li jintensifikaw it-trattament għal emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil open label. Studji fit-tul biex jevalwaw il-benefiċċju/riskju ta' terapija doppja b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'monoinfezzjoni ta' HBV għadhom għaddejjin.

Esperjenza f'pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied wara 48 ġimgħa (studju GS-US-174-0108)

Studju GS-US-174-0108 huwa studju randomised, double blind, ikkontrollat b'mod attiv, li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (n = 45), u entecavir (n = 22), f'pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied. Fil-fergħa tal-istudju tat-trattament b'tenofovir disoproxil, il-pazjenti kellhom medja ta' punteġġ CPT ta' 7.2, medja ta' DNA tal-HBV ta' 5.8 log₁₀ kopji/ml u medja ta' ALT fis-serum ta' 61 U/l fil-linja bażi. Tnejn u erbgħin fil-mija (19/45) tal-pazjenti kellhom mill-inqas 6 xhur li fihom fil-passat ingħataw lamivudine, 20% (9/45) tal-pazjenti ngħataw adefovir dipivoxil fil-passat u 9 minn 45 pazjent (20%) kellhom mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi. Ir-riżultati aħharin tas-sigurtà koprimarji kienu t-twaqqif minhabba avveniment avvers u żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl.

F'pazjenti b'punteġġi CPT ta' ≤ 9 , 74% (29/39) ta' tenofovir disoproxil, u 94% (33/35) tal-gruppi ta' trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml wara 48 ġimgħa ta' trattament.

Globalment, id-data miskuba minn dan l-istudju hi limitata wisq biex wiehed jasal għal xi konklużjonijiet definittivi dwar il-paragun ta' emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil kontra tenofovir disoproxil, (ara Tabella 7 hawn taħt).

Tabella 7: Parametri tas-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti mhux kumpensati f'ġimgħa 48

Parametru	Studju 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg jew 1 mg) n = 22
Nuqqas ta' tollerabilità (twaqqif permanenti tal-medicina tal-istudju minhabba li jiżviluppaw avvenimenti avversi (AE) mit-trattament) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)

Parametru	Studju 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg jew 1 mg) n = 22
Żieda kkonfermata fil-krejatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl mil-linja bażi jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
DNA tal-HBV n (%) < 400 kopja/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) ALT Normali	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Tnaqqis ta' ≥ 2 punti fis-CPT mil-linja bażi n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Bidla medja mil-linja bażi fil-punteġġ CPT	-0.8	-0.9	-1.3
Bidla medja mil-linja bażi fil-punteġġ MELD (Model for End-Stage Liver Disease)	-1.8	-2.3	-2.6

^a valur p li qabbel il-fergħat tal-istudju b'tenofovir kombinat kontra l-fergħa tal-istudju b'entecavir = 0.622,

^b valur p li qabbel il-fergħat tal-istudju b'tenofovir kombinat kontra l-fergħa tal-istudju b'entecavir = 1.000.

Esperjenza wara 48 ġimġha fi studju GS-US-174-0108

Bl-użu ta' wiehed li ma wasalx sal-aħħar/qlib = analiżi tal-falliment, 50% (21/42) tal-individwi li rċew tenofovir disoproxil, 76% (28/37) tal-individwi li rċew emtricitabine u tenofovir disoproxil u 52% (11/21) tal-individwi li rċew entecavir kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml f'ġimġha 168.

Esperjenza f'pazjenti b'HBV reżistenti għal lamivudine wara 240 ġimġha (studju GS-US-174-0121)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil ġew evalwati fi studju randomised u double blind (GS-US-174-0121) f'pazjenti pożittivi għal HBeAg u pazjenti negattivi għal HBeAg (n = 280) b'mard kumpensat tal-fwied, viremija (DNA tal-HBV ta' $\geq 1,000$ IU/ml), u evidenza ġenotipika ta' reżistenza għal lamivudine (rtM204I/V +/- rtL180M). Hames pazjenti biss kellhom mutazzjonijiet ta' reżistenza assoċjata ma' adefovir fil-linja bażi. Mija u wiehed u erbghin u 139 individwu adulti kienu randomised għall-fergħa tal-istudju ta' trattament b'tenofovir disoproxil u emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, rispettivament. Id-demografika fil-linja bażi kienet simili bejn iż-żewġ fergħat ta' trattament: Fil-linja bażi, 52.5% tal-individwi kienu negattivi għal HBeAg, 47.5% kienu pożittivi għal HBeAg, il-medja tal-livell ta' DNA tal-HBV kienet ta' 6.5 log₁₀ kopji/ml, u l-medja tal-ALT kienet 79 U/l, rispettivament.

Wara 240 ġimġha ta' trattament, 117 mill-141 individwu (83%) li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, u 51 mid-79 individwu (65%) kellhom normalizzazzjoni tal-ALT. Wara 240 ġimġha ta' trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, 115 mill-139 individwu (83%) kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, u 59 mit-83 individwu (71%) kellhom normalizzazzjoni tal-ALT. Fost l-individwi pożittivi għal HBeAg li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil, 16 minn 65 individwu (25%) kellhom telf ta' HBeAg, u 8 minn 65 individwu (12%) kellhom serokonverżjoni anti-HBe sa ġimġha 240. Fl-individwi pożittivi għal HBeAg li ġew randomised biex jirċievu emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, 13 minn 68 individwu (19%) kellhom telf ta' HBeAg, u 7 minn 68 individwu (10%) kellhom serokonverżjoni anti-HBe sa ġimġha 240. Żewġ individwi li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil kellhom telf ta' HBsAg sa Ġimġha 240, iżda mhux serokonverżjoni għal anti-HBs. Hames individwi li ġew randomised biex jirċievu emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil kellhom telf ta' HBsAg, bi 2 minn dawn il-5 individwi esperjenzaw serokonverżjoni għal anti-HBs.

Reżistenza klinika

Erba' mija u sitta u għoxrin pazjent li kienu negattivi għal HBeAg (GS-US-174-0102, n = 250) u pożittivi għal HBeAg (GS-US-174-0103, n = 176) li inizjalment kienu randomised għal trattament double blind b'tenofovir disoproxil u mbagħad qalbu għal trattament open label b'tenofovir disoproxil kienu evalwati għal tibdil ġenotipiku fil-polymerase tal-HBV mil-linja bażi. L-evalwazzjonijiet ġenotipiċi li saru fuq il-pazjenti kollha b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'gimgha 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) u 384 (n = 2) ta' monoterapija b'tenofovir disoproxil urew li ma żviluppawx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil.

Mitejn u hmistax-il pazjent li kienu negattivi għal HBeAg (GS-US-174-0102, n = 125) u pożittivi għal HBeAg (GS-US-174-0103, n = 90) li kienu inizjalment randomised għal trattament double blind b'adefovur dipivoxil u mbagħad qalbu għal trattament b'tenofovir disoproxil open label kienu evalwati għal tibdil ġenotipiku fil-polymerase tal-HBV mil-linja bażi. L-evalwazzjonijiet ġenotipiċi li saru fuq il-pazjenti kollha b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'gimgha 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) u 384 (n = 2) ta' monoterapija b'tenofovir disoproxil urew li ma żviluppawx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil.

Fi studju GS-US-174-0108, 45 pazjent (li jinkludu 9 pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi) irċiew tenofovir disoproxil għal mhux aktar minn 168 ġimgha. *Data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament kienet disponibbli għal 6/8 pazjenti b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'gimgha 48. L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma ġiet identifikata f'dawn l-iżolati. Saret analiżi ġenotipika għal 5 individwi fil-fergħa ta' tenofovir disoproxil wara ġimgha 48. L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma ġiet identifikata f'xi individwu.

Fi studju GS-US-174-0121, 141 pazjent b'sostituzzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi, irċiew tenofovir disoproxil għal mhux aktar minn 240 ġimgha. Kumulattivament, kien hemm 4 pazjenti li kellhom episodju viremiku (DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml) fl-aħħar punt ta' żmien tagħhom fuq TDF. Fosthom, *data* tas-sekwenza minn iżolati tal-HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament kienet disponibbli għal 2 pazjenti minn 4. L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma ġiet identifikata f'dawn l-iżolati.

Fi studju pedjatriku (GS-US-174-0115), 52 pazjent (li jinkludu 6 pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi) fil-bidu rċiew tenofovir disoproxil blinded għal mhux aktar minn 72 ġimgha u mbagħad 51/52 pazjent qalbu għal tenofovir disoproxil open-label (il-grupp TDF-TDF). Evalwazzjonijiet ġenotipiċi saru fuq il-pazjenti kollha f'dan il-grupp b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'gimgha 48 (n = 6), f'gimgha 72 (n = 5), f'gimgha 96 (n = 4), f'gimgha 144 (n = 2), u f'gimgha 192 (n = 3). Erbgħa u hamsin pazjent (inkluż 2 pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi) fil-bidu rċiew trattament bi placebo blinded għal 72 ġimgha, u 52/54 pazjent segwew b'tenofovir disoproxil (il-grupp PLB-TDF). Evalwazzjonijiet tal-ġenotip twettqu fuq il-pazjenti kollha f'dan il-grupp b'DNA ta' HBV ta' > 400 kopja/ml f'gimgha 96 (n = 17), f'gimgha 144 (n = 7), u f'gimgha 192 (n = 8). L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma ġiet identifikata f'dawn l-iżolati.

Fi studju pedjatriku (GS-US-174-0144), *data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament minn pazjenti li rċiew tenofovir disoproxil blinded kienet disponibbli għal 9 pazjenti minn 10 f'gimgha 48 li kellhom DNA tal-HBV fil-plażma ta' > 400 kopja/mL. *Data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament minn pazjenti li qalbu għal tenofovir disoproxil open-label minn tenofovir disoproxil blinded (il-grupp TDF-TDF) jew mill-placebo (il-grupp PLB-TDF) wara mill-inqas 48 ġimgha ta' trattament blinded kienet disponibbli għal 12-il pazjent minn 16 f'gimgha 96, 4 pazjenti minn 6 f'gimgha 144 u 4 pazjenti minn 4 f'gimgha 192 li kellhom DNA tal-HBV fil-plażma ta' > 400 kopja/mL. L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma kienet identifikata f'dawn l-iżolati sa ġimghat 48, 96, 144 jew 192.

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1: Fl-istudju GS-US-104-0321, f'87 pazjent adolexxenti infettati b'HIV-1 esperjenzati bit-trattament minn età ta' 12 sa < 18-il sena kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil (n = 45) jew bi placebo (n = 42) flimkien ma' kors ottimizzat fl-isfond (OBR) għal 48 ġimgha. Minhabba l-limitazzjonijiet tal-istudju, benefiċċju ta' tenofovir disoproxil fuq il-placebo ma ntweriex ibbażat fuq il-livelli ta' HIV-1 RNA fil-plażma f'ġimgha 24. Madankollu, hu mistenni benefiċċju għall-popolazzjoni adolexxenti ibbażat fuq extrapolazzjoni ta' dejta mill-adulti u dejta farmakoinetika komparattiva (ara sezzjoni 5.2).

F'pazjenti li rċiew trattament b'tenofovir disoproxil jew bi placebo, il-medja tal-punteġġ $\dot{Z}$ tal-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla kienet ta' -1.004 u -0.809, u l-medja tal-punteġġ $\dot{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.866 u -0.584, rispettivament, fil-linja bażi. Il-medja tat-tibdil f'ġimgha 48 (fit-tmiem tal-fażi double-blind) kienet ta' -0.215 u -0.165 fil-punteġġ $\dot{Z}$ tal-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla, u ta' -0.254 u -0.179 fil-punteġġ $\dot{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u tal-placebo, rispettivament. Il-medja tar-rata taż-żieda tal-BMD kienet inqas fil-grupp ta' tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp tal-placebo. F'ġimgha 48, sitt adolexxenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u adolexxent wieħed fil-grupp tal-placebo kellhom telf sinifikanti fil-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla (definit bħala telf ta' > 4%). Fost 28 pazjent li kienu qed jirċievu 96 ġimgha ta' trattament b'tenofovir disoproxil, il-punteġġi $\dot{Z}$ tal-BMD naqsu b'-0.341 għal-parti t'isfel tas-sinsla u b'-0.458 għall-ġisem kollu.

Fi studju GS-US-104-0352, 97 pazjent li kienu diġà rċiew it-trattament fil-passat, li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena bi trażżin viroloġiku stabbli u li kienu fuq korsijiet li kien fihom stavudine jew zidovudine, intgħażlu b'mod każwali biex jew jissostitwixxu stavudine jew zidovudine ma' tenofovir disoproxil (n = 48) jew ikomplu fuq il-kors oriġinali tagħhom (n = 49) għal 48 ġimgha. F'ġimgha 48, 83% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u 92% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine kellhom konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA ta' < 400 kopji/ml. Id-differenza fil-proporzjon ta' pazjenti li żammew < 400 kopja/ml f'ġimgha 48 kienet primarjament influwenzata min-numru oġġla ta' twaqqif fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil. Meta d-dejta nieqsa ġiet eskluża, 91% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u 94% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine kellhom konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA ta' < 400 kopja/ml f'ġimgha 48.

Tnaqqis fil-BMD ġie rrapportat f'pazjenti pedjatriċi. F'pazjenti li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil jew stavudine jew zidovudine, il-medja tal-punteġġ $\dot{Z}$ tal-BMD tas-sinsla tad-dahar kienet ta' -1.034 u -0.498, u l-medja tal-punteġġ $\dot{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.471 u -0.386, rispettivament, fil-linja bażi. Il-medja tat-tibdil f'ġimgha 48 (fit-tmiem tal-fażi li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali) kienet ta' 0.032 u 0.087 fil-punteġġ $\dot{Z}$ tal-BMD tas-sinsla tad-dahar, u -0.184 u -0.027 fil-punteġġ $\dot{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u stavudine jew zidovudine, rispettivament. Il-medja tar-rata taż-żieda fl-għadam fis-sinsla tad-dahar f'ġimgha 48 kienet simili bejn il-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u l-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine. Iż-żieda fl-għadam madwar il-ġisem kollu kienet inqas fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine. Indivdu wieħed li ġie ttrattat b'tenofovir disoproxil u hadd mill-individwi li ġew ittrattati bi stavudine jew zidovudine ma kellhom telf sinifikanti (> 4%) ta' BMD fis-sinsla tad-dahar f'ġimgha 48. Il-punteġġi $\dot{Z}$ tal-BMD naqsu b'-0.012 fis-sinsla tad-dahar u b'-0.338 għall-ġisem totali fl-64 individwu li kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil għal 96 ġimgha. Il-punteġġi $\dot{Z}$ tal-BMD ma ġewx aġġustati għat-tul u l-piż.

Fi studju GS-US-104-0352, 8 minn 89 pazjent pedjartiku (9.0%) esposti għal tenofovir disoproxil waqqfu l-mediċina tal-istudju minhabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali tal-kliwi, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil (esponiment medjan ta' tenofovir disoproxil ta' 331 ġimgha).

Epatite B kronika: Fi studju GS-US-174-0115, 106 pazjenti negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAg li kellhom minn 12 sa < 18-il sena b'infezzjoni ta' HBV kronika [DNA tal-HBV ta' $\geq 10^5$ kopji/ml, b'livelli ta' ALT fis-serum li jkun għolja ($\geq 2 \times \text{ULN}$) jew passat mediku ta' livelli ta'

ALT fis-serum li jkunu għolja fl-aħħar 24 xahar] kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) jew placebo (n = 54) għal 72 ġimgħa. L-individwi li hadu sehem kellhom ikunu li fil-passat qatt ma nġhataw tenofovir disoproxil, iżda setghu rċivew korsijiet ibbażati fuq interferon (> 6 xhur qabel l-iscreening) jew kwalunkwe terapija oħra li ma fihix tenofovir disoproxil li fiha terapija ta' nucleoside/nucleotide anti-HBV orali (> 16-il ġimgħa qabel l-iscreening). F'ġimgħa 72, total globali ta' 88% (46/52) tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u 0% (0/54) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Erbġha u sebġhin fil-mija (26/35) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normalizzat f'ġimgħa 72 meta mqabbel ma' 31% (13/42) fil-grupp tal-placebo. Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'pazjenti li fil-passat qatt ma nġhataw nucleos(t)ide (n = 20) u f'pazjenti li fil-passat inġhataw nucleos(t)ide (n = 32), li jinkludu pazjenti rezistenti għal lamivudine (n = 6). Hamsa u disġhin fil-mija tal-pazjenti li fil-passat qatt ma nġhataw nucleos(t)ide, 84% tal-pazjenti li fil-passat inġhataw nucleos(t)ide, u 83% tal-pazjenti rezistenti għal lamivudine, kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml f'ġimgħa 72. Wiehed u tletin mit-32 pazjent li fil-passat inġhataw nucleos(t)ide, fil-passat inġhataw lamivudine. F'ġimgħa 72, 96% (27/28) ta' pazjenti immuni-attivi (DNA tal-HBV ta' $\geq 10^5$ kopji/ml, ALT fis-serum ta' $> 1.5 \times \text{ULN}$) fil-grupp tat-trattament ta' tenofovir disoproxil u 0% (0/32) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Hamsa u sebġhin fil-mija (21/28) tal-pazjenti immuni-attivi fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normali f'ġimgħa 72 meta mqabbel ma' 34% (11/32) fil-grupp tal-placebo.

Wara 72 ġimgħa ta' trattament magħżul b'mod każwali u blinded, kull individwu seta' jibdel għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label sa ġimgħa 192. Wara Ġimgħa 72, is-soppressjoni viroloġika nżammet għal dawk li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil double-blind segwit minn tenofovir disoproxil open-label (il-grupp TDF-TDF): 86.5% (45/52) mill-individwi fil-grupp TDF-TDF kellhom DNA ta' HBV ta' < 400 kopja/ml f'ġimgħa 192. Fost l-individwi li rċievew placebo matul il-perjodu double-blind, il-proporzjon ta' individwi b'DNA ta' HBV ta' < 400 kopja/mL żdied b'mod sinifikanti wara li bdew it-trattament b'TDF open-label (il-grupp PLB-TDF): 74.1% (40/54) tal-individwi fil-grupp PLB-TDF kellhom DNA ta' HBV ta' < 400 kopja/ml f'ġimgħa 192. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f'ġimgħa 192 fil-grupp TDF-TDF kien ta' 75.8% (25/33) fost dawk li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja bażi u 100.0% (2 minn 2 individwi) fost dawk li kienu negattivi għal HBeAg fil-linja bażi. Perċentwali simili ta' individwi fil-gruppi ta' TDF-TDF u PLB-TDF (37.5% u 41.7%, rispettivament) esperjenzaw serokonverzjoni għal anti-HBe matul ġimgħa 192.

Id-data dwar id-Densità tal-Minerali tal-Għadam (BMD, Bone Mineral Density) mill-Istudju GS-US-174-0115 hija mogħtija fil-qosor fit-Tabella 8:

Tabella 8: Evalwazzjoni tad-Densità tal-Minerali tal-Għadam fil-Linja Bażi, Ġimgħat 72 u 192

	Linja Bażi		Ġimgħa 72		Ġimgħa 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari ^a	-0.42 (0.762)	-0.26 (0.806)	-0.49 (0.852)	-0.23 (0.893)	-0.37 (0.946)	-0.44 (0.920)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ispina lumbari ^a	MA	MA	-0.06 (0.320)	0.10 (0.378)	0.02 (0.548)	-0.10 (0.543)
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem kollu ^a	-0.19 (1.110)	-0.23 (0.859)	-0.36 (1.077)	-0.12 (0.916)	-0.38 (0.934)	-0.42 (0.942)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ġisem kollu ^a	NA	NA	-0.16 (0.355)	0.09 (0.349)	-0.16 (0.521)	-0.19 (0.504)
Tnaqqis tal-inqas ta' 6% fil-BMD tal-ispina lumbari ^b	NA	NA	1.9% (individwu wiehed)	0%	3.8% (2 individwi)	3.7% (2 individwi)

	Linja Baži		Ġimgha 72		Ġimgha 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Tnaqqis tal-inqas ta' 6% fil-BMD tal-ġisem kollu ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1.9% (individwu wiehed)
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ispina lumbari	NA	NA	5.14%	8.08%	10.05%	11.21%
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ġisem kollu	NA	NA	3.07%	5.39%	6.09%	7.22%

NA = Mhux Applikabbli

^a Punteġġi Z tal-BMD mhux aġġustati għat-tul u l-piż

^b Punt ahhari primarju tas-sigurtà matul ġimgha 72

Fi studju GS-US-174-0144, 89 pazjent negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAg li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena b'epatite B kronika ġew ittrattati b'tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg sa doża massima ta' 245 mg (n = 60) jew placebo (n = 29) darba kuljum għal 48 ġimgha. L-individwi kellhom ikunu li fil-passat qatt ma ngħataw tenofovir disoproxil, b'DNA tal-HBV ta' >10⁵ kopji/mL (~ 4.2 log₁₀ IU/mL) u ALT >1.5 × il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - upper limit of normal) fl-ittestjar. F'ġimgha 48, 77% (46 minn 60) tal-pazjenti fil-grupp tat-trattament b'tenofovir disoproxil u 7% (2 minn 29) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL). Sitta u sittin fil-mija (38 minn 58) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normalizzat f'ġimgha 48 meta mqabbel ma' 15% (4 minn 27) fil-grupp tal-placebo. Hamsa u għoxrin fil-mija (14 minn 56) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u 24% (7 minn 29) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kisbu serokonverżjoni għal HBeAg f'Ġimgha 48. Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'individwi li qatt ma ngħataw trattament fil-passat u li jkunu hađu trattament qabel b'76% (38/50) tal-individwi li qatt ma ngħataw trattament fil-passat u 80% (8/10) tal-individwi li jkunu hađu trattament qabel jiksbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'Ġimgha 48. Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien simili wkoll f'individwi li kienu negattivi għal HBeAg meta mqabbla ma' dawk li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja baži b'77% (43/56) tal-individwi pożittivi għal HBeAg u 75.0% (3/4) tal-individwi negattivi għal HBeAg jiksbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'Ġimgha 48. Id-distribuzzjoni tal-ġenotipi tal-HBV fil-linja baži kienet simili bejn il-grupp ta' TDF u tal-Placebo. Il-maġġoranza tal-individwi kienu ta' ġenotipi Ċ (43.8%) jew D (41.6%) bi frekwenza iktar baxxa u simili tal-ġenotipi A u B (6.7% kull wiehed). Individwu wiehed biss li ġie randomised għall-grupp ta' TDF kien ta' ġenotip E fil-linja baži. B'mod ġenerali, ir-risponsi għat-trattament għal tenofovir disoproxil kienu simili għall-ġenotipi A, B, Ċ u E [75-100% tal-individwi kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'Ġimgha 48] b'rata aktar baxxa ta' rispons f'individwi b'infezzjoni tal-ġenotip D (55%).

Wara mill-inqas 48 ġimgha ta' trattament magħżul b'mod każwali u blinded, kull individwu seta' jibdel għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label sa ġimgha 192. Wara ġimgha 48, is-soppressjoni viroloġika nżammet għal dawk li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil double-blind segwit minn tenofovir disoproxil open-label (il-grupp TDF-TDF): 83.3% (50/60) tal-individwi fil-grupp TDF-TDF kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'ġimgha 192. Fost l-individwi li rċievu placebo matul il-perjodu double-blind, il-proporzjon ta' individwi b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL żdied b'mod sinifikanti wara li rċievu trattament b'TDF open-label (il-grupp PLB-TDF): 62.1% (18/29) tal-individwi fil-grupp PLB-TDF kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL f'ġimgha 192. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f'ġimgha 192 fil-gruppi TDF-TDF u PLB-TDF kien ta' 79.3% u 59.3%, rispettivament (abbażi ta' kriterji ta' laboratorju ċentrali). Perċentwali simili ta' individwi fil-gruppi TDF-TDF u PLB-TDF (33.9% u 34.5%, rispettivament) kienu esperjenzaw serokonverżjoni għal HBeAg sa ġimgha 192. L-ebda individwu fiż-żewġ gruppi ta' trattament ma esperjenza serokonverżjoni għal HBsAg f'ġimgha 192. Ir-rati ta' rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil f'ġimgha 192 inżammu għall-ġenotipi A, B u Ċ kollha (80-100%) fil-grupp TDF-TDF. F'ġimgha 192 għadha tigi osservata rata aktar baxxa ta' rispons f'individwi b'infezzjoni tal-ġenotip D (77%) iżda b'titjib meta mqabbla mar-riżultati ta' 48 ġimgha (55%).

Id-data dwar id-Densità tal-Minerali tal-Għadam (BMD, Bone Mineral Density) mill-Istudju GS-US-174-0144 hija mogħtija fil-qosor fit-Tabella 9:

Tabella 9: Evalwazzjoni tad-Densità tal-Minerali tal-Għadam fil-Linja Bażi, Ġimgha 48 u Ġimgha 192

	Linja Bażi		Ġimgha 48		Ġimgha 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari	-0.08 (1.044)	-0.31 (1.200)	-0.09 (1.056)	-0.16 (1.213)	-0.20 (1.032)	-0.38 (1.344)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ispina lumbari	NA	NA	-0.03 (0.464)	0.23 (0.409)	-0.15 (0.661)	0.21 (0.812)
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem kollu	-0.46 (1.113)	-0.34 (1.468)	-0.57 (0.978)	-0.05 (1.360)	-0.56 (1.082)	-0.31 (1.418)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ġisem kollu	NA	NA	-0.18 (0.514)	0.26 (0.516)	-0.18 (1.020)	0.38 (0.934)
Inċidenza kumulattiva ta' tnaqqis ta' $\geq 4\%$ mil-linja bażi fil-BMD tal-ispina lumbari ^a	NA	NA	18.3%	6.9%	18.3%	6.9%
Inċidenza kumulattiva ta' tnaqqis ta' $\geq 4\%$ mil-linja bażi fil-BMD tal-ġisem kollu ^a	NA	NA	6.7%	0%	6.7%	0%
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ispina lumbari	NA	NA	3.9%	7.6%	19.2%	26.1%
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ġisem kollu	NA	NA	4.6%	8.7%	23.7%	27.7%

NA = Mhux Applikabbli

^a L-ebda individwu ieħor ma kellu tnaqqis ta' $\geq 4\%$ fil-BMD wara ġimgha 48

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiffieriet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Viread f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika bl-HIV u epatite B kronika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Tenofovir disoproxil huwa prodrug ta' l-ester li jinħall fl-ilma li jinbidel malajr *in vivo* għal tenofovir u formaldehide.

Tenofovir jinbidel intracellularment għall-monophosphate ta' tenofovir u għall-komponent attiv, tenofovir diphosphate.

Assorbiment

Wara l-ġħoti mill-ħalq ta' tenofovir disoproxil lill-pazjenti infettati b'HIV, tenofovir disoproxil jiġi assorbit malajr u jinbidel f'tenofovir. L-ġħoti ta' dożi multipli ta' tenofovir disoproxil mal-ikel lill-pazjenti infettati b'HIV irriżulta f' medja (%CV) ta' valuri ta' tenofovir C_{max} , AUC, u C_{min} ta' 326 (36.6%) ng/ml, 3,324 (41.2%) ng·h/ml u 64.4 (39.4%) ng/ml, rispettivament. Konċentrazzjonijiet massimi ta' tenofovir jidhru fis-serum fi żmien siegħa mill-ġħoti tad-doża fl-istat sajjem u fi żmien sagħtejn minn meta jittiehed mal-ikel. Il-biodisponibilità orali ta' tenofovir minn tenofovir disoproxil f'pazjenti sajmin kienet ta' madwar 25%. L-ġħoti ta' tenofovir disoproxil ma' ikla li fiha ħafna xaħam għolliet il-biodisponibilità orali, bi żieda fl-AUC ta' tenofovir ta' madwar 40% u C_{max} b' madwar 14%. Wara l-ewwel doża ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti li kienu kielu, il-medjana ta' C_{max} fis-serum

kienet ta' bejn 213 u 375 ng/ml. Madankollu, l-ghoti ta' tenofovir disoproxil ma' ikla hafifa ma kellhiex effett sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' tenofovir.

Distribuzzjoni

Wara l-ghoti minn ġol-vina, il-livell ta' distribuzzjoni ta' tenofovir fiss kien stmat li huwa ta' madwar 800 ml/kg. Wara l-ghoti mill-ħalq tenofovir disoproxil, tenofovir jiġi mqassam lill-biċċa l-kbira fit-tessuti bl-ogħla konċentrazzjonijiet iseħħu fil-kontenut tal-kliwi, tal-fwied u ta' l-imsaren (studji prekliniċi). Ir-rabta tal-proteini *in vitro* ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma jew proteini fis-serum kienet anqas minn 0.7 and 7.2%, rispettivament, oġħla mill-medda tal-konċentrazzjoni ta' tenofovir 0.01 sa 25 µg/ml.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* wrew li la tenofovir disoproxil u lanqas tenofovir ma huma sottostrati għall-enzimi CYP450. Barra minn hekk, f'konċentrazzjonijiet li huma sostanzjalment oġħla (madwar 300 darba iżjed) minn dawk osservati *in vivo*, tenofovir ma inibixxiex *in vitro* l-metaboliżmu tal-medicina medjata minn xi wiehed mill-iżoformi umani maġġuri ta' CYP450 involuti fil-bijotrasformazzjoni tad-medicina (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, jew CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil f'konċentrazzjoni ta' 100 µmol/l ma kellux effett fuq xi iżoformi ta' CYP450 ħlief CYP1A1/2, fejn tnaqqis żgħir (6%) imma statistikament sinifikanti fil-metaboliżmu tas-sottostrat CYP1A1/2 kien osservat. Skond din l-informazzjoni, mhuwiex probabbli li jseħħu interazzjonijiet klinikament sinifikanti li jinvolvu tenofovir disoproxil u prodotti medicinali metabolizzati minn CYP450.

Eliminazzjoni

Tenofovir jitneħħa mill-ġisem prinċipalment mill-kliwi kemm permezz tal-filtrazzjoni kif ukoll permezz ta' sistema attiva ta' trasport tubulari b'madwar 70-80% tad-doża titneħħa mingħajr tibdil fl-awrina wara l-ghoti minn ġol-vina. It-tneħħija totali giet stmata li hi madwar 230 ml/h/kg (madwar 300 ml/min). It-tneħħija mill-kliwi giet stmata li hi madwar 160 ml/h/kg (madwar 210 ml/min), li huwa iżjed mir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari. Dan jindika li s-sekrezzjoni tubulari attiva hija parti importanti mill-eliminazzjoni ta' tenofovir. Wara li jittiehed mill-ħalq il-hin terminali biex tenofovir jonqos bin-nofs hu ta' madwar 12 sa 18-il siegħa.

L-istudji stabbilixxew il-passaġġ tas-sekrezzjoni tubulari attiva ta' tenofovir li jkun influż għoċ-ċellula tat-tubulu prossimali mit-trasportaturi enajoniċi organiċi umani (hOAT) 1 u 3 u l-effluż ġol-awrina mill-proteina 4 reżistenti kontra hafna medicini (MRP 4 - multidrug resistant protein 4).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir kienu indipendenti mid-doża ta' tenofovir disoproxil kontra l-medda tad-dożaġġ ta' 75 sa 600 mg u ma kienux affettwati b'doża ripetuta f'xi livell ta' dożaġġ.

Sess

Informazzjoni limitata dwar il-farmakokinetiċi ta' tenofovir fin-nisa ma jindika l-ebda effett importanti fuq is-sess.

Etniċità

Il-farmakokinetiċi ma ġewx studjati speċifikament fi gruppi etniċi differenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika fi stat fiss ta' tenofovir giet evalwata fi 8 pazjenti adolexxenti infettati b'HIV-1 (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) li kienu jiżnu ≥ 35 kg u fi 23 tifel u tifla infettati bl-HIV-1 li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena (ara Tabella 10 hawn taħt). L-esponiment ta' tenofovir miksub f'dawn il-pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu dozi orali ta' kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil jew 6.5 mg/kg piż tal-ġisem ta' tenofovir disoproxil sa doża massima ta' 245 mg kien simili għal esponimenti miksuba f'persuni adulti li kienu qed jirċievu doża waħda kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Tabella 10: Medja ($\pm$ SD) tal-parametri farmakokinetiċi ta' tenofovir skont gruppi ta' età għal pazjenti pedjatriċi

Doża u formulazzjoni	245 mg pillola miksija b'rita 12 sa < 18-il sena (n = 8)	6.5 mg/kg granijiet 2 sa < 12-il sena (n = 23)
C_{max} (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

Epatite B kronika: L-esponiment għal tenofovir fl-istat fiss f'pazjenti adolexxenti infettati bl-HBV (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) li kienu qed jirċievu doži orali ta' kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil kien simili għal esponimenti miksuba f'persuni adulti li kienu qed jirċievu doża waħda kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

L-esponiment għal tenofovir f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HBV b'età minn sentejn sa < 12-il sena li kienu qed jirċievu doži orali ta' kuljum ta' tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg tal-piż tal-gisem (pillola jew granijiet) sa doża massima ta' 245 mg kien simili għal esponimenti miksuba f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV-1 b'età minn sentejn sa < 12-il sena li kienu qed jirċievu doża darba kuljum ta' tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg sa doża massima ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Studji fuq il-farmakokinetika ma' sarux fi tfal li kellhom inqas minn sentejn.

Indeboliment renali

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tenofovir kienu deċiżi wara l-għoti ta' doża waħda ta' 245 mg tenofovir disoproxil lil 40 pazjent adulti mhux infettati b'HIV, u mhux infettati bl-HBV b'livelli differenti ta' indeboliment renali definiti skond il-linja bażi tat-tneħħija tal-kreatinina (CrCl) (funzjoni renali normali meta CrCl > 80 ml/min; indeboliment ħafif b'CrCl = 50-79 ml/min; indeboliment moderat b'CrCl = 30-49 ml/min u indeboliment sever b'CrCl = 10-29 ml/min). Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali, l-esponiment medju tat-tenofovir (%CV) żdiedet minn 2,185 (12%) ng·h/ml f'individwi b'CrCl > 80 ml/min għal 3,064 (30%) ng·h/ml, 6,009 (42%) ng·h/ml u 15,985 (45%) ng·h/ml rispettivament f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat u sever.

Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir f'pazjenti adulti li ma' jiehdux id-dijaliżi tad-demmm, b'rata ta' tneħħija tal-kreatinina ta' < 10 ml/min, u f'pazjenti b'ESRD immaniġġjata minn dijaliżi peritoneali jew xi forom oħra ta' dijaliżi ma' ġewx studjati.

Il-farmakokinetika ta' tenofovir f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi ma' ġietx studjata. M'hemmx deġta disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Doża waħda ta' 245 mg tenofovir disoproxil nġhatat lill-pazjenti adulti li ma' kienux infettati b'HIV, u mhux infettati bl-HBV li kellhom indeboliment tal-fwied fi stadji differenti skond il-klassifikazzjoni ta' Child-Pugh-Turcotte (CPT). Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir ma' nbidlux sostanzjalment f'individwi b'indeboliment tal-fwied, li jissuġġerixxi li l-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ f'dawn l-individwi. Il-medja (%CV) tal-valuri ta' C_{max} u ta' $AUC_{0-\infty}$ ta' tenofovir kienu ta' 223 (34.8%) ng/ml u 2,050 (50.8%) ng·h/ml rispettivament, f'individwi normali, meta pparagunata ma' 289 (46.0%) ng/ml u 2,310 (43.5%) ng·h/ml f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat, u 305 (24.8%) ng/ml u 2,740 (44.0%) ng·h/ml f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever.

Farmakokinetika intraċellulari

F'ċelluli mononukleari umani tad-demmm periferali mhux proliferattivi (PBMCs) il-ħin tenofovir diphosphate jonqos bin-nofs instab li huwa ta' madwar 50 siegħa, filwaqt li l-ħin biex il-livell ta' PBMCs stimulat minn phytohaemagglutinin jonqos bin-nofs instab li huwa ta' madwar 10 siegħa.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji mhux kliniċi ta' sigurtà farmakoloġika ma' juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ir-riżultati fi studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien, klieb u xadini f'livelli ta' esponiment

li kienu akbar minn jew daqs dawk kliniċi u jista' jkollhom rilevanza għall-użu kliniku jinkludu tossiċità fil-kliwi u fl-għadam u tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-tossiċità fl-għadam kienet dijanjostikata bħala osteomalaċja (fix-xadini) u tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD) (fil-firien u l-klieb). It-tossiċità fl-għadam f'firien u klieb adulti żgħażaġh seħhet f'esponimenti li kienu ≥ 5 -darbiet iżjed mill-esponiment f'pazjenti pedjatriċi jew adulti; it-tossiċità fl-għadam seħhet f'xadini ġuvenili infettati f'esponimenti għoljin ħafna wara dożaġġ taħt il-ġilda (≥ 40 -darba iżjed mill-esponiment fil-pazjenti). Sejbiet fl-istudji fuq il-firien u x-xadini indikaw li kien hemm tnaqqis konness mas-sustanza fl-assorbiment intestinali ta' phosphate b'potenzjali ta' tnaqqis sekondarju fil-BMD.

Studji ġenotossiċi żvelaw riżultati pożittivi fl-analiżi *in vitro* tal-limfoma tal-ġurdien, riżultati ekwivoċi f'wahda mir-razez użati fit-test Ames, u riżultati pożittivi b'mod dgħajef fit-test UDS f'epatoċiti primarji tal-far. Madankollu kienu negattivi f'analisi *in vivo* mikronuklejari tal-mudullun tal-ġurdien.

Studji dwar il-karċinogenità orali fil-firien u ġrieden żvelaw biss inċidenza baxxa ta' tumuri tad-duwodenu f'doża estremament għolja fil-ġrieden. Dawn it-tumuri m'humiex mistennija li jkunu rilevanti għall-bniedem.

Studji dwar it-tossiċità fis-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, fertilità, tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieħ fi studji tossiċi li saru qabel u wara t-twelid f'doži li kienu tossiċi għall-omm.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Is-sustanza attiva tenofovir disoproxil u l-prodotti ta' trasformazzjoni ewlenin tagħha huma persistenti fl-ambjent.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Magnesium stearate (E572)
Microcrystalline cellulose (E460)
Starch pregelatinised

Kisja b'rita

Glycerol triacetate (E1518)
Hypromellose (E464)
Lactose monohydrate
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'ghatu li ma jinfetax mit-tfal tal-polypropylene li fih 30 pillola miksija b'rita u ġel dessikant tas-silika.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 5 ta' Frar 2002
Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Diċembru 2011

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Viread 163 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 163 mg ta' tenofovir disoproxil (b'hala fumarate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 104 mg ta' lactose (b'hala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli miksija b'rita, ta' lewn abjad, forma tonda, b'dijametru ta' 10.7 mm, imnaqqxa fuq naħa waħda b'"GSI" u fuq in-naħa l-oħra b'"200".

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Infezzjoni bl-HIV-1

Viread 163 mg pilloli miksija b'rita huma indikati flimkien ma' prodotti mediċinali oħra antiretrovirali għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 b'reżistenza għal NRTI jew tossiċitajiet li jipprekludu l-użu ta' prodotti mediċinali primarji li għandhom minn 6 sa < 12-il sena u li jiżnu minn 22 kg sa inqas minn 28 kg.

Id-deċiżjoni li wiehed jagħzel Viread għat-trattament ta' pazjenti b'infezzjoni bl-HIV-1 li mhux l-ewwel darba li ngħataw sustanzi antiretrovirali għandha tiġi bbażata fuq testijiet tar-reżistenza virali individwali u/jew fuq il-passat mediku tat-trattament tal-pazjenti.

Infezzjoni bl-epatite B

Viread 163 mg pilloli miksija b'rita huma indikati għat-trattament tal-epatite B kronika f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 6 sa < 12-il sena u li jiżnu minn 22 kg sa inqas minn 28 kg, b':

- mard kumpensat tal-fwied u evidenza ta' mard immuni attiv, jiġifieri replikazzjoni virali attiva u livelli ta' ALT fis-serum li jkunu għoljin b'mod persistenti, jew evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni moderata sa severa u/jew fibrozi. Fir-rigward tad-deċiżjoni biex jinbeda t-trattament f'pazjenti pedjatriċi, ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni HIV u/jew trattament ta' epatite B kronika.

Pożoloġija

HIV-1 u Epatite B kronika

Id-doża rakkomandata għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B kronika f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 6 sa < 12-il sena li jiżnu minn 22 kg sa < 28 kg li huma kapaċi jibilgħu pilloli miksija b'rita hi ta' pillola waħda ta' 163 mg darba kuljum meħuda mill-ħalq mal-ikel.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Viread 123 mg u 204 mg pilloli miksija b'rita għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B kronika f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 6 sa < 12-il sena u li jiżnu minn 17 kg sa < 22 kg u 28 kg sa < 35 kg, rispettivament.

Viread hu disponibbli wkoll bħala granijiet ta' 33 mg/g għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B kronika f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn sentejn sa < 12-il sena li jiżnu < 17 kg jew li mhumix kapaċi jibilgħu pilloli miksija b'rita. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Viread 33 mg/g granijiet.

Id-deċiżjoni biex jiġu ttrattati pazjenti pedjatriċi għandha tkun ibbażata fuq konsiderazzjoni bir-reqqa tal-bżonnijiet tal-pazjent individwali u b'referenza għal-linji gwida attwali dwar it-trattament pedjatriku inkluż il-valur tal-informazzjoni istoloġika fil-linja bażi. Il-benefiċċji ta' trażżin viroloġiku fit-tul bi tkompli tat-terapija għandhom jiġu mqabbla mar-riskju ta' trattament fit-tul, li jinkludi l-iżvilupp ta' virus tal-epatite B rezistenti u l-inċertezzi fir-rigward tal-impatt fit-tul ta' tossiċità għall-għadam u renali (ara sezzjoni 4.4).

L-ALT fis-serum għandu jkun għoli b'mod persistenti għal mill-inqas 6 xhur qabel it-trattament ta' pazjenti pedjatriċi b'mard kumpensat tal-fwied minhabba epatite B kronika pożittiva għal HBeAg; u għal mill-inqas 12-il xahar f'pazjenti b'mard negattiv għal HBeAg.

It-tul tat-terapija f'pazjenti pedjatriċi b'epatite B kronika

L-aħjar tul tat-trattament mhux magħruf. It-twaqqif tat-trattament jista' jkun ikkunsidrat kif ġej:

- F'pazjenti pożittivi għal HBeAg mingħajr ċirrozi, it-trattament għandu jingħata għal mill-inqas 12-il xahar wara li tkun ikkonfermata serokonverżjoni għal HBe (telf ta' HBeAg u telf ta' DNA tal-HBV b'osservazzjoni ta' anti HBe fuq żewġ kampjuni konsekuttivi tas-serum mill-inqas 3-6 xhur bogħod minn xulxin) jew sa serokonverżjoni għal HBs jew ikun hemm telf tal-effikaċja (ara sezzjoni 4.4). Il-livelli tal-ALT u tad-DNA tal-HBV fis-serum għandhom ikunu evalwati regolarment wara t-twaqqif tat-trattament, biex tinstab kwalunkwe rikaduta viroloġika li ssehh wara ċertu żmien.
- F'pazjenti negattivi għal HBeAg mingħajr ċirrozi, it-trattament għandu jingħata mill-inqas sakemm ikun hemm serokonverżjoni għal HBs jew ikun hemm evidenza ta' telf tal-effikaċja. It-twaqqif tat-trattament jista' jiġi kkunsidrat ukoll wara li jinkiseb trażżin viroloġiku stabbli (jiġifieri għal mill-inqas 3 snin) sakemm il-livelli tal-ALT u tad-DNA tal-HBV fis-serum ikunu evalwati regolarment wara t-twaqqif tat-trattament, biex tinstab kwalunkwe rikaduta viroloġika li ssehh wara ċertu żmien. Bi trattament fit-tul għal iktar minn sentejn, hi rakkomandata evalwazzjoni mill-ġdid b'mod regolari biex tikkonferma li t-tkompli tat-terapija magħżula tibqa' tkun adattata għall-pazjent.

Doża maqbuża

Jekk pazjent jinsa jiehu doża ta' Viread fi żmien 12-il siegħa mill-hin li fih tittiehed is-soltu, il-pazjent għandu jiehu Viread mal-ikel kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jiehu doża ta' Viread b'iktar minn 12-il siegħa u jkun kważi wasal il-hin għad-doża li jmiss, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ha Viread, għandha tittiehed pillola oħra. Jekk il-pazjent jirremetti iktar minn siegħa wara li jkun ha Viread, m'hemmx bżonn jiehu doża oħra.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwix rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża m'huwa mehtieg f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Jekk Viread 163 mg pilloli miksija b'rita jitwaqqaf f'pazjenti infettati bil-virus tal-HIV kif ukoll bl-epatite B (HBV), dawn il-pazjenti għandhom ikunu immonitorjati mill-qrib għal evidenza jekk l-epatite tmur għall-aġar (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil fi tfal infettati bl-HIV-1 jew tfal b'epatite B kronika li għandhom inqas minn sentejn għandhom ma' ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli Viread 163 mg miksija b'rita għandhom jittieħdu darba kuljum, mill-halq mal-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

L-ittestjar għall-antikorpi tal-HIV għandu jkun offrut lill-pazjenti kollha infettati bl-HBV qabel ma tinbeda t-terapija b'tenofovir disoproxil (ara hawn taht *Koinfezzjoni bl-HIV-1 u l-epatite B*).

Epatite B

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li tenofovir disoproxil ma' kienx ippruvat li jipprevjeni r-riskju ta' trażmissjoni ta' HBV lil haddiehor permezz ta' kuntatt sesswali jew kontaminazzjoni tad-demm. Għandhom jibqgħu jittieħdu prekawzjonijiet adegwati.

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

- Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide.
- Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil.
- L-ġhoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara Sezzjoni 4.5).

Terapija tripla ma' nukleosides/nukleotides

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' falliment viroloġiku, u ta' rezistenza li titfaċċa, li sehhew it-tnejn li huma fi stadju bikri f'pazjenti bl-HIV, meta tenofovir disoproxil ngħata flimkien ma' lamivudine u abacavir, kif ukoll ma' lamivudine u didanosine bħala kors ta' ġhoti ta' darba kuljum.

Effetti renali u fuq l-għadam fil-popolazzjoni adulta

Effetti renali

Tenofovir huwa eliminat prinċipalment mill-kliwi. Kollass renali, indeboliment renali, krejatinina għolja, ipofosfatimja u tubulopatija prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi) kienu rrapportati bl-użu ta' tenofovir disoproxil fl-użu kliniku (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment renali

Is-sigurtà renali b'tenofovir kienet studjata biss b'mod limitat ħafna f'pazjenti adulti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi (tneħħija tal-krejatinina < 80 ml/min).

Effetti fuq l-għadam

Anormalitajiet fl-għadam bħal osteomalaċja li jistgħu jidhru bħala wġiġh persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li b'mod mhux frekwenti jistgħu jikkontribwixxu għal ksur jistgħu jkunu assoċjati ma' tubulopatija renali prossimali kkaġunata minn tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8).

Gie osservat tnaqqis fid-densità minerali tal-ghadam (BMD, bone mineral density) b'tenofovir disoproxil fi provi kliniċi kkontrollati randomised li damu sa 144 ġimgha f'pazjenti infettati bl-HIV jew bl-HBV (ara sezzjoni 4.8 u 5.1). Dan it-tnaqqis fil-BMD ġeneralment tjeib wara t-twaqqif tat-trattament.

Fi studji oħrajn (prospettivi u cross-sectional), l-aktar tnaqqis evidenti fil-BMD gie osservat f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil b'ħala parti minn kors li fih impeditur ta' protease msaħħa.

B'mod globali, minħabba l-anormalitajiet fl-ghadam assoċjati ma' tenofovir disoproxil u l-limitazzjonijiet ta' data fit-tul dwar l-impatt ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-ghadam u r-riskju ta' ksur, korsijiet alternattivi ta' trattament għandhom jiġu kkunsidrati għal pazjenti b'osteoporozzi jew b'passat mediku ta' ksur tal-ghadam.

Jekk ikun hemm suspett jew jinstabu anormalitajiet fl-ghadam, għandha tinkiseb konsultazzjoni xierqa.

Effetti renali u fuq l-ghadam fil-popolazzjoni pedjatrika

Hemm incertezzu dwar it-tossicità fl-ghadam u fil-kliwi assoċjati mal-effetti fit-tul. Flimkien ma' dan, ir-riversibbiltà ta' tossicità renali ma tistax tiġi aċċertata b'mod sħiħ. Għalhekk, metodoloġija multidixxiplinarja hi rakkomandata biex wiehed jiżen b'mod adegwat fuq bażi individwali, il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju tat-trattament, biex jiġi deċiż il-monitoraġġ xieraq waqt it-trattament (li jinkludi deċiżjoni għat-twaqqif tat-trattament) u l-konsiderazzjoni tal-ħtieġa ta' supplimentazzjoni.

Effetti renali

Reazzjonijiet avversi renali konsistenti ma' tubulopatija renali prossimali ġew irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 li għandhom minn sentejn sa < 12-il sena fi studju kliniku GS-US-104-0352 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Monitoraġġ renali

Hu rakkomandat li l-funzjoni renali (tneħħija tal-kreatinina u phosphate fis-serum) tkun evalwata fil-pazjenti kollha qabel ma tinbeda t-terapija b'tenofovir disoproxil u li tkun wkoll immonitorjata wara ġimagħtejn sa erba' ġimghat ta' trattament, wara tliet xhur ta' trattament u wara kull tlieta sa sitt xhur ta' trattament wara dak il-perjodu f'pazjenti mingħajr fatturi ta' riskju renali. F'pazjenti li qegħdin f'riskju għal indeboliment renali, monitoraġġ iktar frekwenti tal-funzjoni renali hu meħtieġ.

Immaniġġjar renali

Jekk il-phosphate fis-serum huwa kkonfermat li hu < 3.0 mg/dl (0.96 mmol/l) fi kwalunkwe pazjent pedjatriku li jkun qed jirċievi tenofovir disoproxil, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgha, inkluż il-kejl tal-koncentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm, tal-potassium fid-demm u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Jekk ikun hemm suspett jew jinstabu xi anormalitajiet fil-kliwi, għandha tinkiseb konsultazzjoni ma' nefroloġist biex tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil. L-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata.

L-ġhoti flimkien u riskju ta' tossicità renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' jew fi żmien qasir minn meta jkun ittiegħ prodott mediċinali nefrotossiku (eż. aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin-2) għandu jiġi evitat. Jekk l-użu konkomitanti ta' tenofovir disoproxil u ta' sustanzi nefrotossiċi ma jistax jkun evitat, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata ta' kull ġimgha.

Każijiet ta' kollass tal-kliwi akuta wara l-bidu ta' doża għolja jew mediċini multipli anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs) ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil, u b'fatturi ta' riskju għal disfunzjoni renali. Jekk tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' NSAID, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata b'mod adegwat.

Riskju oghla ta' indeboliment renali ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil flimkien ma' impeditur ta' protease msahha b'ritonavir jew cobicistat. Monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu meħtieġ f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.5). F'pazjenti b'fatturi ta' riskju renali, l-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' impeditur ta' protease msahha għandu jiġi evalwat b'attenzjoni.

Tenofovir disoproxil ma ġiex klinikament evalwat f'pazjenti li kienu qed jirċievu prodotti mediċinali li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, li jinkludi t-trasportatur enajoniku organiku uman (hOAT) tal-proteini tat-trasport 1 u 3 jew MRP 4 (eż. cidofovir, prodott mediċinali nefrotossiku magħruf). Dawn il-proteini tat-trasportatur renali jistgħu jkunu responsabbli għas-sekrezzjoni tubulari u parzjalment, għall-eliminazzjoni ta' tenofovir u cidofovir mill-kliwi. Għalhekk, il-farmakokinetiċi ta' dawn il-prodotti mediċinali, li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, li jinkludu l-proteini tat-trasport hOAT 1 u 3 jew MRP 4, jistgħu jkunu mibdula jekk ikunu mogħtija flimkien. Sakemm ma jkunx neċessarju b'mod ċar, l-użu konkomitanti ta' dawn il-prodotti mediċinali li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, mhux irrakkomandat, iżda jekk dan l-użu ma jistax ikun evitat, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata kull ġimgħa (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2). Tenofovir disoproxil m'għandux jinbeda f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali u għandu jitwaqqaf f'pazjenti pedjatriċi li jiżviluppaw indeboliment renali matul it-terapija b'tenofovir disoproxil.

Effetti fuq l-għadam

Viread jista' jikkawża tnaqqis fil-BMD. L-effetti tat-tibdil fil-BMD assoċjat ma' tenofovir disoproxil fuq is-saħha tal-għadam fit-tul u r-riskju futur ta' ksur mhumix ċerti (ara sezzjoni 5.1).

Jekk jinstabu jew ikun hemm suspett ta' xi anormalitajiet fl-għadam f'pazjenti pedjatriċi, konsultazzjoni xierqa għandha tinkiseb ma' endokrinologu u/jew nefrologu.

Mard tal-fwied

Tenofovir u tenofovir disoproxil ma jiġux metabolizzati minn enzimi tal-fwied. Twettaq studju farmakokinetiku f'pazjenti adulti mhux infettati bl-HIV bi gradi varji ta' indeboliment tal-fwied. Ma ġie osservat l-ebda tibdil farmakokinetiku sinifikanti f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Tahrix tal-epatite

Tahrix waqt it-trattament: Tahrix spontanju tal-epatite B kronika huwa relattivament komuni u kkaratterizzat minn żidiet temporanji fl-ALT tas-serum. Wara li tinbeda terapija antivirali, l-ALT tas-serum jista' jiżdied f'xi pazjenti (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti b'mard kumpensat tal-fwied, dawn iż-żidiet fl-ALT tas-serum ġeneralment ma jkunux akkompanjati minn żieda fil-konċentrazzjonijiet tal-bilirubina fis-serum jew dikumpensazzjoni epatika. Pazjenti b'ċirrozi jistgħu jkunu f'riskju oghla ta' dikumpensazzjoni epatika wara tahrix tal-epatite, u għalhekk għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija.

Tahrix wara t-twaqqif tat-trattament: Tahrix akut tal-epatite kien irrappurtat ukoll f'pazjenti li kienu waqqfu t-terapija kontra l-epatite B. Tahrix wara t-trattament normalment kien assoċjat ma' żieda fid-DNA tal-HBV, u fil-maġġoranza tagħha dehret li hija awto limitata. Madankollu, kien irrappurtat tahrix sever, li jinkludi fatalitajiet. Il-funzjoni epatika għandha tiġi mmonitorjata, f'intervalli ripetuti, b'eżaminazzjonijiet kliniċi u tal-laboratorju għal mill-inqas 6 xhur wara t-twaqqif tat-terapija kontra l-epatite B. Jekk ikun xieraq, it-tkomplija mill-ġdid tat-terapija kontra l-epatite B tista' tkun meħtieġa. F'pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat, għax it-tahrix tal-epatite wara t-trattament jista' jwassal għal dikumpensazzjoni epatika.

Mard tal-fwied li jmur għall-agħar huwa serju b'mod speċjali, u xi kultant ikun fatali f'pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied.

Koinfezzjoni bl-epatite Ċ jew D: M'hemm l-ebda data dwar l-effikaċja ta' tenofovir f'pazjenti koinfettati bil-virus tal-epatite Ċ jew D.

*Koinfezzjoni bl-HIV-1 u l-epatite B: Minhabba r-riskju ta' żvilupp ta' reżistenza mill-HIV, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss bħala parti minn kors antiretrovirali xieraq ikkombinat f'pazjenti koinfettati bl-HIV/HBV. Pazjenti li diġà jbatu minn disfunzjoni tal-fwied, li tinkludi epatite kronika attiva, għandhom żieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata (CART) u jehtieġ li jiġu monitorjati skond il-prattika normali. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard tal-fwied qed imur għall-agħar f'pazjenti bħal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-ttrattament għandhom ikunu kkunsidrati. Madankollu, wiehed għandu jinnota li żidiet fl-ALT jistgħu jkunu parti mit-tneħħija tal-HBV matul terapija b'tenofovir, ara hawn fuq *Tahrix tal-epatite*.*

Użu ma' ċerti sustanzi antivirali kontra l-virus tal-epatite Ċ

L-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil ma' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ġie muri li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma, speċjalment meta jintuża flimkien ma' kors għall-HIV li fih tenofovir disoproxil u potenzjatur farmakokinetiku (ritonavir jew cobicistat). Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fl-ambjent ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmakokinetiku għadha ma' ġietx stabbilita. Ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mal-ghoti fl-istess hin ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ma' tenofovir disoproxil mogħti flimkien ma' impeditur tal-protease tal-HIV imsahħaħ (eż. atazanavir jew darunavir) għandhom jiġu kkunsidrati, b'mod partikolari f'pazjenti b'riskju miżjud ta' disfunzjoni renali. Pazjenti li rċievu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir fl-istess hin ma' tenofovir disoproxil u impeditur tal-protease tal-HIV imsahħaħ għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demmm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effetti tat-ttrattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demmm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-ttrattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Disfunzjoni tal-mitokondrija wara esponiment in utero

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti t-ttrattament b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrapportati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtropenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li dehru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija esposta fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikolari riżultati newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trażmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tar-riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali tista' ssehh u tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati matul l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip

Pneumocystis jirovecii. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u t-trattament jinbeda meta meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li tkun ġejja minn hafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' l-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oġġla tal-piż tal-ġisem), kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jiehdu parir mediku jekk ikollhom uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

Eċċipjenti

Viread 163 mg pilloli miksija b'rita fihom lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Ibbażat fuq riżultati ta' esperimenti *in vitro* u r-rotta ta' l-eliminazzjoni magħrufa ta' tenofovir, il-potenzjal għall-interazzjonijiet medjata minn CYP450 li tinvolvi tenofovir ma' prodotti mediċinali oħra hija baxxa.

L-użu fl-istess hin mhuwiex rakkomandat

Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide.

Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil.

Didanosine

L-ġhoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 1).

Prodotti mediċinali eliminati mill-kliwi

Minhabba li tenofovir hu primarjament eliminat mill-kliwi, l-ġhoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliwi jew jikkompetu għas-sekrezzjoni tubulari attiva permezz tal-proteini tat-trasport hOAT 1, hOAT 3 jew MRP 4 (eż. cidofovir) jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet fis-serum ta' tenofovir u/jew il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien.

L-użu ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' jew fi żmien qasir minn meta jkun ittiegħ prodott mediċinali nefrotossiku għandu jiġi evitat. Xi eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin-2 (ara sezzjoni 4.4).

Billi tacrolimus jista' jaffettwa l-funzjoni renali, monitoraġġ mill-qrib tad-doża hu rakkomandat meta jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil.

Interazzjonijiet ohra

Interazzjonijiet bejn tenofovir disoproxil u prodotti mediċinali ohrajn huma elenkati fit-Tabella 1 hawn taht (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”, darbtejn kuljum b'“b.i.d.” u darba kuljum bi “q.d.”).

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn tenofovir disoproxil u prodotti mediċinali ohrajn

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Impedituri ta' protease		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: L-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: L-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max} , C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
NRTIs		
Didanosine	L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jirriżulta f'żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistemiku għad-didanosine.	Mhux rakkomandat li tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' didanosine (ara sezzjoni 4.4). Żieda fl-esponiment sistemiku għal didanosine tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine. B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika li kultant kienu fatali. L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-għadd ta' ċelluli CD4, possibbilment minħabba interazzjoni intraċellulari li żżid didanosine fosforilat (jigifieri attiv). Dożaġġ imnaqqas ta' 250 mg didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' rapporti ta' rati għoljin ta' falliment viroloġiku f'diversi kumbinazzjonijiet li kienu ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C_{max} : ↔	Tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sustanzi antivirali tal-virus tal-Epatite Ċ		
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_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 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_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 41% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u lopinavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 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_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' efavirenz huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir. Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' korsijiet li fihom efavirenz mhux rakkomandat.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tigi wżata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

¹ Dejta ġġenerata minn dożaġġ simultanju b'ledipasvir/sofosbuvir. Ghoti mqassam (f'intervalli ta' 12-il siegħa) ipprova riżultati simili.

² Il-metabolit predominanti ta' sofosbuvir fiċ-ċirkolazzjoni.

³ Studju mwettaq b'voxilaprevir 100 mg addizzjonali sabiex jinkisbu l-esponimenti għal voxilaprevir mistennija f'pazjenti infettati b'HCV.

Studji li saru bi prodotti mediċinali oħra

Ma kien hemm l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil ingħata flimkien ma' emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (imsaħħaħ b'ritonavir), methadone, ribavirin, rifampicin, tacrolimus, jew il-kontraċettiv ormonali norgestimate/ethinyl oestradiol.

Tenofovir disoproxil għandu jittiehed mal-ikel, għax dan isaħħaħ il-biodisponibilità ta' tenofovir (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (iktar min 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid assoċjati ma' tenofovir disoproxil. Studji f'annimali ma urewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' tenofovir disoproxil jista' jkun ikkonsidrat waqt it-tqala, jekk hemm il-bżonn għalih.

Fil-letteratura, l-esponiment għal tenofovir disoproxil fit-tielet trimestru tat-tqala ntwer li jnaqqas ir-riskju ta' trażmissjoni ta' HBV mill-omm għat-tarbija jekk tenofovir disoproxil jingħata lil ommijiet, flimkien ma' globulina immuni tal-epatite B u tilqima tal-epatite B fit-trabi.

Fi tliet provi kliniċi kkontrollati, total ta' 327 mara tqila b'infezzjoni kronika ta' HBV ingħataw tenofovir disoproxil (245 mg) darba kuljum mill-ġimgħa 28 sal-ġimgħa 32 tat-tqala sa minn xahar sa xahrejn wara l-hlas; in-nisa u t-trabi tagħhom ġew segwiti sa 12-il xahar wara t-twelid. Minn din id-data ma ħareġ l-ebda sinjal ta' sigurtà.

Treddiġh

Ġeneralment, jekk it-tarbijja tat-twelid tkun immaniġġjata b'mod adegwat għall-prevenzjoni tal-epatite B mat-twelid, omm bl-epatite B tista' tredda' lit-tarbijja tagħha.

Tenofovir huwa eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi hafna u l-esponiment tat-trabi mill-halib tas-sider huwa kkunsidrat żgħir hafna. Għalkemm id-*data* fit-tul hija limitata, ma għet irrappurtata l-ebda reazzjoni avversa fi trabi mreda', u ommijiet infettati bl-HBV li jużaw tenofovir disoproxil jistgħu jreddgħu.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbijja, huwa rakkomandat li ommijiet li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

Hemm dejta klinika limitata dwar l-effett ta' tenofovir disoproxil fuq il-fertilità. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena fuq il-fertilità minn tenofovir disoproxil.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li l-isturdament kien irrappurtat waqt it-trattament b'tenofovir disoproxil.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

HIV-1 u epatite B: F'pazjenti li jkunu qed jirċievu tenofovir disoproxil, avvenimenti rari ta' indeboliment renali, kollass renali u avvenimenti mhux komuni ta' tubulopatija renali prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi), li xi kultant wasslu għal anormalitajiet fl-għadam (li b'mod mhux frekwenti jikkontribwixxu għal ksur) kienu rrappurtati. Monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat għal pazjenti li jkunu qed jirċievu Viread (ara sezzjoni 4.4).

HIV-1: Madwar terz tal-pazjenti jistgħu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi wara t-trattament b'tenofovir disoproxil meta mogħti ma' mediċini antiretrovirali oħra. Dawn ir-reazzjonijiet is-soltu huma effetti gastro-intestinali minn ħfief sa moderati. Madwar 1% tal-pazjenti adulti li ħadu t-trattament b'tenofovir disoproxil ma komplewx it-trattament minħabba l-effetti gastro-intestinali.

Epatite B: Madwar kwart tal-pazjenti jistgħu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi wara t-trattament b'tenofovir disoproxil, li l-biċċa l-kbira tagħhom ikunu ħfief. Fi provi kliniċi li saru fuq pazjenti infettati bl-HBV, l-iktar reazzjoni avversa għal tenofovir disoproxil li seħħet b'mod frekwenti kienet tqalligh (5.4%).

Tahrix akut tal-epatite kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu t-trattament kif ukoll f'pazjenti li waqqfu t-terapija kontra l-epatite B (ara sezzjoni 4.4).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Studji kliniċi dwar l-HIV-1: L-istima ta' reazzjonijiet avversi għal tenofovir disoproxil hi bbażata fuq dejta dwar is-sigurtà minn esperjenza minn studji kliniċi u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi kollha huma ppreżentati f'Tabella 2.

L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studju kliniku dwar HIV-1 hija bbażata fuq l-esperjenza miksuba f'żewġ studji f'653 pazjent adulti esperjenzati bit-trattament li rċiew trattament b'tenofovir disoproxil (n = 443) jew placebo (n = 210) ikkombinati ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra għal 24 ġimgħa u ukoll fi studju komparattiv double-blind ikkontrollat li fih 600 pazjent adulti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel, irċiew it-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil (n = 299) jew stavudine (n = 301) ikkombinati ma' lamivudine u efavirenz għal 144 ġimgħa.

Studji kliniċi dwar l-epatite B: L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn *data* minn studju kliniku dwar l-HBV hija primarjament ibbażata fuq l-esperjenza f'żewġ studji komparattivi, double-blind u kkontrollati li fihom 641 pazjent adult b'epatite B kronika u mard kumpensat tal-fwied li rċiewu trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kuljum (n = 426) jew adefovir dipivoxil 10 mg kuljum (n = 215) għal 48 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati bit-tkomplija tat-trattament għal 384 ġimgħa kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta' tenofovir disoproxil. Wara tnaqqis inizjali ta' madwar -4.9 ml/min (bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft Gault) jew -3.9 ml/min/1.73 m² (bl-użu tal-ekwazzjoni tal-modifikazzjoni tad-dieta f'mard renali [MDRD, modification of diet in renal disease]) wara l-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament, ir-rata ta' tnaqqis annwali wara l-linja bażi tal-funzjoni renali rrappurtata f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil kienet ta' -1.41 ml/min kull sena (bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft Gault) u -0.74 ml/min/1.73 m² kull sena (bl-użu tal-ekwazzjoni MDRD).

Pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied: Il-profil tas-sigurtà ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied kien evalwat fi studju (GS-US-174-0108) double blind, ikkontrollat b'mod attiv li fih il-pazjenti adulti rċiewu trattament b'tenofovir disoproxil (n = 45) jew emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (n = 45) jew entecavir (n = 22) għal 48 ġimgħa.

Fil-fergħa tat-trattament b'tenofovir disoproxil, 7% tal-pazjenti waqqfu t-trattament minhabba avveniment avvers; 9% tal-pazjenti kellhom żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl sa ġimgħa 48; ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti bejn il-fergħat ikkombinati tal-istudju b'tenofovir u l-fergħa tal-istudju b'entecavir. Wara 168 ġimgħa, 16% (7/45) tal-grupp ta' tenofovir disoproxil, 4% (2/45) tal-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil, u 14% (3/22) tal-grupp ta' entecavir esperjenzaw nuqqas ta' tollerabilità. Tlettax fil-mija (6/45) tal-grupp ta' tenofovir disoproxil, 13% (6/45) tal-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil, u 9% (2/22) tal-grupp ta' entecavir kellhom żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl.

F'ġimgħa 168, f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied, ir-rata ta' mewt kienet ta' 13% (6/45) fil-grupp ta' tenofovir disoproxil, 11% (5/45) fil-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil u 14% (3/22) fil-grupp ta' entecavir. Ir-rata ta' karċinoma epatoċellulari kienet ta' 18% (8/45) fil-grupp ta' tenofovir disoproxil, 7% (3/45) fil-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil u 9% (2/22) fil-grupp ta' entecavir.

Individwi b'punteġġ ta' CPT għoli fil-linja bażi kienu f'riskju ogħla li jiżviluppaw avvenimenti avversi serji (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'epatite B kronika reżistenti għal lamivudine: L-ebda reazzjoni avversa ġdida għal tenofovir disoproxil ma kienet identifikata minn studju randomised u double-blind (GS-US-174-0121) li fih 280 pazjent reżistenti għal lamivudine rċiewu trattament b'tenofovir disoproxil (n = 141) jew emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 139) għal 240 ġimgħa.

Ir-reazzjonijiet avversi b'raba suspetta (almenu possibbli) mat-trattament huma elenkati hawn taht skond il-klassi ta' sistema ta' l-organi fil-ġisem u skond il-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Il-frekwenza hija deskritta bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$) jew rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$).

Tabella 2: Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil bbażat fuq studju kliniku u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Frekwenza	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	
Komuni hafna:	ipofosfatimja ¹
Mhux komuni:	ipokalmimja ¹
Rari:	aċidożi lattika
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni hafna:	sturdament

Frekwenza	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	
Komuni ħafna:	dijarrea, rimettar, tqalligh
Komuni:	gass fl-istonku
Mhux komuni:	pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	
Komuni:	żieda fit-transaminases
Rari:	stejatożi epatika, epatite
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	
Komuni ħafna:	raxx
Rari:	aņġjoedema
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnetivi:</i>	
Komuni:	tnaqqis fid-densità minerali tal-ġhadam ³
Mhux komuni:	rabdomijolosi ¹ , dġħjufija fil-muskoli ¹
Rari:	osteomalaċja (li tidher b'ħala wġiġħ fl-ġhadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) ^{1,2} , majopatija ¹
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarija:</i>	
Mhux komuni:	żieda fil-krejinina, tubulopatija renali prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi)
Rari:	kollass tal-kliwi akut, kollass tal-kliwi, nekrozi tubulari akuta, nefrite (li tinkludi nefrite interstizzjali akuta) ² , dijabete <i>insipidus</i> nefroġenika
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Komuni ħafna:	astenja

¹ Din ir-reazzjoni avversa tista' sseħħ b'ħala konsegwenza ta' tubulopatija renali prossimali. Mhijiex ikkunsidrata li hi assoċjata b'mod kawżali ma' tenofovir disoproxil fl-assenza ta' din il-kundizzjoni.

² Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq iżda mhux osservata fi studji kliniċi kkontrollati randomised jew il-programm ta' aċċess imkabbar ta' tenofovir disoproxil. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stmata mill-kalkulazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal tenofovir disoproxil fi studji kliniċi kkontrollati randomised u l-programm ta' aċċess imkabbar (n = 7,319).

³ Il-frekwenza ta' din ir-reazzjoni avversa kienet stmata abbażi ta' data dwar is-sigurtà dderivata minn studji kliniċi differenti b'TDF f'pazjenti infettati bl-HBV. Ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

HIV-1 u epatite B:

Indeboliment renali

Billi Viread jista' jikkawża ħsara renali, il-monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 *Sommarju tal-profil tas-sigurtà*). Tubulopatija renali prossimali ġeneralment fieqet jew marret għall-aħjar wara t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Madankollu, f'xi pazjenti, tnaqqis fit-tneħħija tal-krejinina m'għaddietx kompletament minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Pazjenti f'riskju ta' indeboliment renali (b'ħal pazjenti b'fatturi ta' riskju renali fil-linja bażi, mard ta' l-HIV li jkun fi stadju avvanzat, jew pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali nefrotossici fl-istess ħin) għandhom riskju akbar li jkollhom irkupru mhux komplet tal-funzjoni renali minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Aċidożi lattika

Kienu rrapportati każijiet ta' aċidożi lattika b'tenofovir disoproxil waħdu jew flimkien ma' antiretrovirali oħra. Pazjenti li għandhom fatturi li jippredisponu b'ħal pazjenti b'marda mhux kumpensata tal-fwied, jew pazjenti li jirċievu mediċini fl-istess waqt magħrufa li jikkawżaw aċidożi lattika huma f'riskju akbar li jkollhom aċidożi lattika severa waqt trattament b'tenofovir disoproxil, inklużi riżultati fatali.

HIV-1:

Parametri metaboliċi

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demem jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu tar-riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi

Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan il-mard mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Epatite B:

Tahrir tal-epatite waqt it-trattament

Fi studji fuq pazjenti li qatt ma nġataw nukleosides, židiet tal-ALT waqt it-trattament ta' > 10 darbiet iżjed mill-ULN (limitu ta' fuq tan-normal) u iktar mid-doppju tal-linja bażi sehhew fi 2.6% tal-pazjenti li kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil. Židiet tal-ALT kellhom medjan ta' hin biex jibdw ta' 8 ġimgħat, fiequ mat-tkomplija tat-trattament, u, fil-maġġoranza tal-każijiet, kienu assoċjati ma' tnaqqis ta' $\geq 2 \log_{10}$ kopji/ml fl-ammont virali preżenti qabel jew fl-istess hin maż-żieda fl-ALT. Il-monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni epatika hu rakkomandat matul it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Tahrir tal-epatite wara t-twaqqif tat-trattament

F'pazjenti infettati bl-HBV, evidenza klinika u mil-laboratorju ta' tahrir tal-epatite sehhiet wara t-twaqqif tat-terapija għall-HBV (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq żewġ studji randomised (studji GS-US-104-0321 u GS-US-104-0352) f'184 pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 (minn età ta' sentejn sa < 18-il sena) li rċew it-trattament b'tenofovir disoproxil (n = 93) jew bil-placebo/komparatur attiv (n = 91) flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra għal 48 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċew trattament b'tenofovir disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjoni 4.8 *Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi* u 5.1).

Tnaqqis fil-BMD ġie rrappurtat f'pazjenti pedjatriċi. F'adolesxenti infettati b'HIV-1, il-punteggi Ż tal-BMD osservati f'individwi li rċew tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċew placebo. Fi tfal infettati b'HIV-1, il-punteggi Ż tal-BMD osservati f'individwi li qalbu għal tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li baqgħu fuq il-kors tagħhom li kien fih stavudine jew zidovudine (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Fi studju GS-US-104-0352, 8 minn 89 pazjent pedjatriku (9.0%) espoti għal tenofovir disoproxil (esponiment medjan ta' tenofovir disoproxil ta' 331 ġimgħa) waqqfu l-mediċina tal-istudju minhabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali tal-kliwi, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil. Seba' pazjenti kellhom rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata (GFR) b'valuri bejn 70 u 90 mL/min/1.73 m². Fosthom, 3 pazjenti kellhom tnaqqis klinikament sinifikanti fil-GFR stmat li marret għall-aħjar wara li twaqqaf tenofovir disoproxil.

Epatite B kronika

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq studju randomised (Studju GS-US-174-0115) f'106 pazjenti adolesxenti (b'età minn 12 sa < 18-il sena) b'epatite B kronika li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) jew placebo (n = 54) għal 72 ġimgħa u fuq studju randomised (Studju GS-US-174-0144) f'89 pazjent b'epatite B kronika (b'età minn sentejn sa < 12-il sena) li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil (n = 60) jew placebo (n = 29) għal 48 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċew it-trattament b'tenofovir

disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji klinici ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.8 *Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi* u 5.1).

Tnaqqis fil-BMD gie osservat f'pazjenti pedjatrici infettati bl-HBV b'età minn sentejn sa < 18-il sena. Il-punteggi Z tal-BMD osservati f'individwi li rċievew tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċievew placebo (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Popolazzjoni(jiet) speċjali oħrajn

Pazjenti b'indeboliment renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatrici b'indeboliment renali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Epatite li tmur għall-aġġar wara l-waqfien tat-trattament

F'pazjenti infettati bl-HIV u li huma infettati wkoll bl-HBV, sehhet evidenza klinika u tal-laboratorju tal-epatite wara l-waqfien ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'Appendiċi V.**

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Jekk isehh każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3), u t-trattament ta' appoġġ regolari għandu jingħata kif meħtieġ.

Immanigġjar

Tenofovir jista' jitneħħa permezz ta' dijalizi tad-demmi; it-tneħħija b'dijalizi tad-demmi medjana ta' tenofovir hi ta' 134 ml/min. Mhux magħruf jekk tenofovir jistax jitneħħa permezz ta' dijalizi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; impedituri ta' nukleoside u nukleotide reverse transcriptase, Kodiċi ATC: J05AF07

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Tenofovir disoproxil fumarate huwa sustanza ta' fumarate tal-prodroga tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil huwa assorbit u mibdul għas-sustanza attiva tenofovir, li hija analoga ta' nukleoside monophosphate (nukleotide). Imbagħad tenofovir jinbidel għall-metabolit attiv, tenofovir diphosphate, terminatur tal-katina obligate, permezz ta' enzimi ċellulari espressi b'mod konstitutiv. Il-ħin biex il-livell ta' tenofovir diphosphate jonqos bin-nofs huwa ta' 10 sigħat għewwa ċ-ċellula f'celluli mononukleari tad-demmi periferali (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) attivati u 50 siegħa f'dawk li qed jistrieħu. Tenofovir diphosphate jinibixxi l-polimerases tar-reverse transcriptase tal-HIV-1 u l-polymerase tal-HBV permezz ta' kompetizzjoni diretta li tehel mas-sottostrat naturali tad-deoxyribonukleotide u, wara l-inkorporazzjoni għod-DNA, permezz tat-terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Tenofovir diphosphate huwa impeditur dgħajef tal-polimerases ċellulari α , β , u γ . F'konċentrazzjonijiet sa 300 $\mu\text{mol/l}$, tenofovir ma wera l-ebda effett fuq is-sintesi mitokondrijali tad-DNA jew fuq il-produzzjoni ta' l-aċidu lattiku f'assay *in vitro*.

Dejta dwar l-HIV

Attività antivirali HIV in vitro: Il-konċentrazzjoni ta' tenofovir meħtieġa għall-inibizzjoni ta' 50% (EC₅₀) ta' l-istrejn naturali mrobbi fil-laboratorju HIV-1_{IIIB} huwa 1-6 μmol/l f'razza ta' ċelluli tal-limfojdi u 1.1 μmol/l kontra HIV-1 primarja sottotip B iżolati f'PBMCs. Tenofovir huwa ukoll attiv kontra s-sottotipi A, Ċ, D, E, F, Ġ, u O ta' HIV-1 u kontra HIV_{BaL} f'ċelluli makrofagi/monocistiċi primarji. Tenofovir juri attività *in vitro* kontra HIV-2, b'EC₅₀ ta' 4.9 μmol/l f'ċelluli MT-4.

Reżistenza: Strejns ta' HIV-1 bi tnaqqis fis-sensittività għal tenofovir u b'mutazzjoni K65R f'reverse transcriptase intagħżlu *in vitro* u f'xi pazjenti (ara Effikaċja klinika u sigurtà). Tenofovir disoproxil għandu jkun evitat f'pazjenti li mhux l-ewwel darba li ngħataw sustanzi antiretrovirali bi strejns bil-mutazzjoni K65R (ara sezzjoni 4.4). Barra minn hekk, sostituzzjoni K70E f'HIV-1 reverse transcriptase intgħażlet minn tenofovir u tirriżulta fis-sensittività mnaqqsa ta' livell baxx għal tenofovir.

Studji kliniċi fuq pazjenti esperjenzati bit-trattament evalwaw l-attività kontra l-HIV ta' tenofovir disoproxil 245 mg kontra strejns ta' HIV-1 b'reżistenza għal impedituri ta' nukleoside. Ir-riżultati jindikaw li pazjenti li l-marda tal-HIV tagħhom kellha 3 jew aktar mutazzjonijiet assoċjati ma' l-analogi ta' thymidine (TAMs) li kienu jinkludu l-mutazzjoni M41L jew L210W reverse transcriptase wrew tnaqqis fir-respons għat-terapija ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effetti ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1 esperjenzati bit-trattament u pazjenti li qatt ma kienu ħadu terapija qabel gew ippruvati fi provi fuq medda ta' 48 ġimġha u 144 ġimġha rispettivament.

Fl-istudju GS-99-907, 550 pazjenti adulti esperjenzati bit-trattament kienu ttrattati bi placebo jew 245 mg tenofovir disoproxil għal 24 ġimġha. Il-medja bażi ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4 kien ta' 427 ċelluli/mm³, il-medja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 3.4 log₁₀ kopja/ml (78% tal-pazjenti kellhom ammont ta' viri ta' < 5,000 kopja/ml) u d-dewmien medju tat-trattament għal HIV mogħti qabel kien ta' 5.4 snin. L-analiżi ġenotipika bażi ta' HIV iżolati minn 253 pazjenti wriet li 94% tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet reżistenti għal HIV-1 assoċjat ma' l-impedituri ta' nukleoside reverse transcriptase, 58% kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' l-impedituri ta' protease u 48% kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' l-impedituri ta' non-nukleoside reverse transcriptase.

F'Ġimġha 24, il-bidla medja imkejla fuq ħin bil-linja bażi f'log₁₀ livelli ta' plazma HIV-1 RNA (DAVG₂₄) kienet ta' -0.03 log₁₀ kopja/ml u ta' -0.61 log₁₀ kopja/ml għall-placebo u reċipjenti ta' 245 mg tenofovir disoproxil (p < 0.0001). Differenza sinifikanti fl-istatistika favur 245 mg tenofovir disoproxil dehret fil-bidla medja imkejla fuq ħin minn linja bażi f'Ġimġha 24 (DAVG₂₄) għall-għadd ta' CD4 (+13 ċelluli/mm³ għal 245 mg tenofovir disoproxil kontra -11 ċelluli/mm³ għall-placebo, valur p = 0.0008). Ir-reazzjoni antivirali għal tenofovir disoproxil kienet tajba tul it-48 ġimġha (DAVG₄₈ kien ta' -0.57 log₁₀ kopja/ml, il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt 400 jew 50 kopja/ml kien ta' 41% u 18% rispettivament). Tmien pazjenti (2%) li ħadu t-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil 245 mg żviluppaw il-mutazzjoni K65R matul l-ewwel 48 ġimġha.

Il-fażi ta' l-istudju GS-99-903 ikkontrollat b'mod attiv li sar matul 144 ġimġha u double-blind evalwa l-effiċjenza u s-sigurtà ta' 245 mg tenofovir disoproxil kontra stavudine meta użat f'kombinazzjoni ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1, li qatt ma ħadu terapija antiretrovirali. Il-medja tal-linja bażi ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4 kien ta' 279 ċellula/mm³, il-medja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 4.91 log₁₀ kopja/ml, 19% tal-pazjenti kellhom infezzjoni sintomatika ta' HIV-1 u 18% kellhom AIDS. Il-pazjenti kienu mqassmin skond il-linja bażi HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4. Tlieta u erbgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom ammont ta' viri bażi ta' > 100,000 kopja/ml u 39% kellhom għadd taċ-ċelluli CD4 < 200 ċellula/ml.

B'analiżi bil-ħsieb li tfejjaq (tagħrif nieqes u tibdil fit-terapija antiretrovirali (ART) hu kkunsidrat bħala falliment), il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt 1-400 kopja/ml u 1-50 kopja/ml fl-48 ġimġha ta' trattament kien ta' 80% u 76% rispettivament fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, meta mqabbel ma' 84% u 80% fil-fergħa ta' stavudine. F'144 ġimġha, il-proporzjon ta' pazjenti

b'HIV-1 RNA taht l-400 kopja/ml u l-50 kopja/ml kien ta' 71% u 68% rispettivament fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, meta mqabbel ma' 64% u 63% fil-fergħa ta' stavudine.

Il-bidla medja tal-linja bażi għal HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4 fi 48 ġimgħa ta' trattament kienu simili fiż-żewġ gruppi li ħadu t-trattament (-3.09 u -3.09 log₁₀ kopja/ml; +169 u 167 ċellula/mm³ fil-gruppi ta' 245 mg tenofovir disoproxil u stavudine, rispettivament). F'144 ġimgħa ta' trattament, il-bidla medja mil-linja bażi baqgħet simili fiż-żewġ gruppi li ħadu t-trattament (-3.07 u -3.03 log₁₀ kopja/ml; +263 u +283 ċellula/mm³ fil-gruppi ta' 245 mg tenofovir disoproxil u stavudine, rispettivament). Reazzjoni konsistenti għat-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil dehret irrISPettivament mil-linja bażi ta' HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4.

Il-mutazzjoni f'K65R seħħet f'percentwal kemmxejn oghla ta' pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil milli fil-grupp ta' kontroll attiv (2.7% kontra 0.7%). Reżistenza għal efavirenz jew lamivudine jew seħħet qabel jew fl-istess hin ma' l-iżvilupp ta' K65R fil-każijiet kollha. Tmien pazjenti kellhom HIV li wriet K65R fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, 7 minn dawn il-każijiet seħħew matul l-ewwel 48 ġimgħa tat-trattament u l-aħħar wieħed seħħ fis-96 ġimgħa. L-ebda żvilupp ieħor ta' K65R ma kien osservat sal-144 ġimgħa. Pazjent wieħed fil-parti tal-istudju dwar tenofovir disoproxil żviluppa s-sostituzzjoni K70E fil-virus tiegħu. Miż-żewġ analiżi ġenotipici u fenotipici ma' kienx hemm evidenza ta' rotot oħra għar-reżistenza għal tenofovir.

Dejta dwar l-HBV

Attività antivirali kontra l-HBV in vitro: L-attività antivirali *in vitro* ta' tenofovir kontra l-HBV kienet evalwata fir-razza ta' ċelluli HepG2 2.2.15. Il-valuri tal-EC₅₀ għal tenofovir kienu fil-medda ta' 0.14 sa 1.5 µmol/l, b'valuri tas-CC₅₀ (50% tal-konċentrazzjoni taċ-ċitotossicità) ta' > 100 µmol/l.

Reżistenza: Ma kienu identifikati l-ebda mutazzjonijiet tal-HBV assoċjati mar-reżistenza għal tenofovir disoproxil (ara Effikaċja klinika u sigurtà). F'assaggi bbażati fuq iċ-ċelluli, strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtV173L, rtL180M, u rtM204I/V assoċjati ma' reżistenza għal lamivudine u telbivudine, urew sensittività għal tenofovir li tvarja minn 0.7 sa 3.4 darbiet iktar minn dik tal-istrejns naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V u rtM250V assoċjati ma' reżistenza għal entecavir, urew sensittività għal tenofovir li tvarja minn 0.6 sa 6.9 darbiet iktar minn dik tal-istrejns naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu mutazzjonijiet rtA181V u rtN236T assoċjati ma' reżistenza għal adefovir, urew sensittività għal tenofovir li tvarja minn 2.9 sa 10 darbiet iktar minn dik tal-istrejns naturali tal-virus. Viruses li kien fihom il-mutazzjoni rtA181T baqgħu sensittivi għal tenofovir b'valuri tal-EC₅₀ li kienu 1.5 drabi iżjed minn dik tal-istrejns naturali tal-virus.

Effikaċja klinika u sigurtà

Id-dimostrazzjoni tal-benefiċċju ta' tenofovir disoproxil f'mard kumpensat u mhux kumpensat hi bbażata fuq risponsi viroloġiċi, bijokimiċi u seroloġiċi f'adulti b'epatite B kronika pożittiva għal HBeAg u negattiva għal HBeAg. Pazjenti ttrattati kienu jinkludu dawk li qatt ma kienu ħadu trattament qabel, dawk li ngħataw lamivudine, dawk li ngħataw adefovir dipivoxil u pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi. Intwera wkoll benefiċċju bbażat fuq risponsi istoloġiċi f'pazjenti kumpensati.

Esperjenza f'pazjenti b'mard kumpensat tal-fwied f'ġimgħa 48 (studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103)

Riżultati wara 48 ġimgħa minn żewġ studji ta' fażi 3 li kienu randomised u double-blind li qabblu tenofovir disoproxil ma' adefovir dipivoxil f'pazjenti adulti b'mard kumpensat tal-fwied huma ppreżentati f'Tabella 3 hawn taht. Studju GS-US-174-0103 twettaq fuq 266 pazjent (randomised u ttrattati) li kienu pożittivi għal HBeAg filwaqt li studju GS-US-174-0102 twettaq fuq 375 pazjent (randomised u ttrattati) li kienu negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAb.

F'dawn iż-żewġ studji, tenofovir disoproxil kien superjuri b'mod sinifikanti għal adefovir dipivoxil għall-iskop finali tal-effikaċja primarju ta' rispons shiħ (definit bħala livelli tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml u titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-aġġar il-fibrożi ta' Knodell). It-trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kien ukoll

assoċjat ma' porzjonijiet akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, meta mqabbel mat-trattament b'adefovir dipivoxil 10 mg. Iż-żewġ trattamenti pproduċew riżultati simili fir-rigward ta' rispons istoloġiku (definit bħala titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti minghajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell) f'gimgha 48 (ara Tabella 3 hawn taħt).

Fi studju GS-US-174-0103, proporzjon akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil milli fil-grupp ta' adefovir dipivoxil, kellu ALT normalizzat u kiseb telf ta' HBsAg f'gimgha 48 (ara Tabella 3 hawn taħt).

Tabella 3: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti kumpensati li kienu negattivi għal HBeAg u f'pazjenti kumpensati li kienu pożittivi għal HBeAg f'gimgha 48

	Studju 174-0102 (negattivi għal HBeAg)		Studju 174-0103 (pożittivi għal HBeAg)	
Parametru	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Rispons shih (%)^a	71*	49	67*	12
Istoloġija Rispons istoloġiku (%) ^b	72	69	74	68
Tnaqqis medjan fid-DNA tal-HBV mil-linja bażi^c (log ₁₀ kopji/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) ALT normalizzat ^d	76	77	68*	54
Seroloġija (%) Telf ta' HBeAg/ serokonverżjoni Telf ta' HBsAg/ serokonverżjoni	n/a 0/0	n/a 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

* Valur p versus adefovir dipivoxil ta' < 0.05.

^a Rispons shih definit bħala livelli tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml u titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti minghajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell.

^b Titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti minghajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell.

^c Tibdil medjan minn DNA tal-HBV fil-linja bażi sempliċiment jirrifletti d-differenza bejn id-DNA tal-HBV fil-linja bażi u l-limitu tal-osservazzjoni (LOD, limit of detection) tal-assaġġ.

^d Il-popolazzjoni użata għall-analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

n/a = mhux applikabbli.

Tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' porzjonijiet akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti b'DNA tal-HBV li ma setgħetx tkun osservata (< 169 kopja/ml [< 29 IU/ml]; il-limitu tal-kwantifikazzjoni tal-assaġġ Roche Cobas Taqman HBV), meta mqabbel ma' adefovir dipivoxil (studju GS-US-174-0102; 91%, 56% u studju GS-US-174-0103; 69%, 9%), rispettivament.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'pazjenti li fil-passat ingħataw nukleosides (n = 51) u pazjenti li qatt ma ngħataw nukleosides (n = 375) u f'pazjenti b'ALT normali (n = 21) u ALT anormali (n = 405) fil-linja bażi meta l-istudji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103 kienu kkombinati. Disgħa u erbgħin mill-51 pazjent li fil-passat ingħataw in-nukleosides, kienu ttrattati b'lamivudine fil-passat. Tlieta u sebghin fil-mija tal-pazjenti li fil-passat ingħataw in-nukleosides u 69% tal-pazjenti li qatt ma ngħataw nukleosides irnexxielhom jiksbu rispons shih għat-trattament; 90% tal-pazjenti li fil-passat ingħataw nukleosides u 88% li fil-passat qatt ma ngħataw nukleosides kisbu trażżin tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Il-pazjenti kollha b'ALT normali fil-linja bażi u 88% tal-pazjenti b'ALT anormali fil-linja bażi kisbu trażżin tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml.

Esperjenza ta' aktar minn 48 ġimgha fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103

Fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103, wara li rċivew trattament double blind għal 48 ġimgha (tenofovir disoproxil 245 mg jew adefovir dipivoxil 10 mg), il-pazjenti inqalbu minghajr l-ebda interruzzjoni fit-trattament għal tenofovir disoproxil open label. Fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103, 77% u 61% tal-pazjenti komplew fl-istudju sa 384 ġimgha, rispettivament. F'ġimghat 96, 144, 192, 240, 288 u 384, it-trażżin virali, ir-risponsi bijokimiċi u seroloġiċi nżammu bit-tkomplija tat-trattament b'tenofovir disoproxil (ara Tabelli 4 u 5 hawn taht).

Tabella 4: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti kumpensati li kienu negattivi għal HBeAg f'ġimgha 96, 144, 192, 240, 288 u 384 ta' trattament open label

Parametru ^a	Studju 174-0102 (negattivi għal HBeAg)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Ġimgha	96 ^b	144 ^c	192 ^e	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) ALT normalizzat ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Seroloġija (%) Telf ta' HBeAg/ serokonverżjoni	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Telf ta' HBsAg/ serokonverżjoni	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 Ibbażat fuq algoritmu ta' Evalwazzjoni fit-Tul (Analizi LTE) - Pazjenti li waqqfu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel ġimgha 384 minhabba riżultat aħhari definit mill-protokoll, kif ukoll daww li spiċċaw ġimgha 384, huma inklużi fid-denominatur.

^b 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 48 ġimgha open label.

^c 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^d Il-popolazzjoni użata għall-analizi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

^e 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 96 ġimgha open label.

^f 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 96 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^g 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 144 ġimgha open label.

^h 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 144 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

ⁱ 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 192 ġimgha open label.

^j 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 192 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^k Pazjent wiehed f'dan il-grupp sar negattiv għal HBsAg għall-ewwel darba fil-vista ta' ġimgha 240 u kien għadu fl-istudju fil-hin li waqqfet tingabar id-*data*. Madankollu, it-telf tal-HBsAg fl-individwu fl-aħhar ġie kkonfermat fil-vista sussegwenti.

^l 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 240 ġimgha open label.

^m 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 240 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

ⁿ Il-figuri pprezentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analizi Kaplan Meier li jeskludu *data* miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open label (KM-TDF).

^o 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 336 ġimgha open label.

^p 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 336 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

n/a = mhux applikabbli.

Tabella 5: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti kumpensati li kienu pożittivi għal HBeAg f'ġimgha 96, 144, 192, 240, 288 u 384 ta' trattament open label

Parametru ^a	Studju 174-0103 (pożittivi għal HBeAg)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Ġimgha	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) ALT normalizzat ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56

	Studju 174-0103 (pożittivi għal HBeAg)											
Parametru ^a	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Gimgha	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
Serologija (%)												
Telf ta' HBeAg/ serokonverżjoni	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
Telf ta' HBsAg/ serokonverżjoni	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 Ibbażat fuq algoritmu ta' Evalwazzjoni fit-Tul (Analizi LTE) - Pazjenti li waqqfu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel gimgha 384 minhabba riżultat aħhari definit mill-protokoll, kif ukoll dawh li spiċċaw gimgha 384, huma inklużi fid-denominatur.

^b 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 48 gimgha open label.

^c 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^d Il-popolazzjoni użata għall-analizi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

^e 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 96 gimgha open label.

^f 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 96 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^g Il-figuri ppreżentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analizi Kaplan Meier li jinkludu data miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open label (KM-ITT).

^h 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 144 gimgha open label.

ⁱ 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 144 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^j 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 192 gimgha open label.

^k 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 192 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^l Il-figuri ppreżentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analizi Kaplan Meier li jinkludu data miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open label (KM-TDF).

^m 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 240 gimgha open label.

ⁿ 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 240 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^o 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 336 gimgha open label.

^p 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 336 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

Data akkoppjata fil-linja bażi u minn bijopsija tal-fwied f'gimgha 240 kienet disponibbli għal 331/489 pazjent li baqgħu fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103 f'gimgha 240 (ara Tabella 6 hawn taht). Hamsa u disghin fil-mija (225/237) tal-pazjenti mingħajr ċirrozi fil-linja bażi u 99% (93/94) tal-pazjenti b'ċirrozi fil-linja bażi jew ma kellhom l-ebda bidla jew kellhom titjib fil-fibrozi (punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak). Mill-94 pazjent b'ċirrozi fil-linja bażi (punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak: 5-6), 26% (24) ma kellhom l-ebda bidla fil-punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak u 72% (68) kellhom rigressjoni taċ-ċirrozi sa gimgha 240 bi tnaqqis fil-punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak ta' mill-inqas 2 punti.

Tabella 6: Rispons istoloġiku (%) f'individwi kumpensati li kienu negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAg f'gimgha 240 meta mqabbla mal-linja bażi

	Studju 174-0102 (negattivi għal HBeAg)		Studju 174-0103 (pożittivi għal HBeAg)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Rispons istoloġiku ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Il-popolazzjoni użata għal analizi ta' istoloġija kienet tinkludi biss pazjenti b'data disponibbli tal-bijopsija tal-fwied (Nieqsa = Esklużi) sa gimgha 240. Ir-rispons wara ż-żieda ta' emtricitabine hu eskluż (total ta' 17-il individwu fiż-żewġ studji).

^b Titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma mar għall-agħar il-punteġġ tal-fibrozi ta' Knodell.

^c 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn massimu ta' 192 gimgha open-label.

^d 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn massimu ta' 192 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

L-esperjenza f'pazjenti infettati wkoll bl-HIV u li kellhom esperjenza ta' lamivudine fil-passat
Fi studju randomised li dam 48 gimgha, ikkontrollat u double blind, dwar tenofovir disoproxil 245 mg f'pazjenti adulti koinfettati bl-HIV-1 u bl-epatite B kronika li fil-passat ingħataw lamivudine (studju ACTG 5127), il-medja tal-livelli tad-DNA tal-HBV fis-serum fil-linja bażi f'pazjenti randomised għall-parti tal-istudju b'tenofovir kienet ta' 9.45 log₁₀ kopji/ml (n = 27). It-trattament b'tenofovir

disoproxil 245 mg kien assoċjat ma' bidla medja fid-DNA tal-HBV fis-serum mil-linja bażi, fil-pazjenti li għalihom kien hemm *data* ta' 48 ġimgħa, ta' 5.74 log₁₀ kopji/ml (n = 18). Flimkien ma' dan, 61% tal-pazjenti kellhom ALT normali f'ġimgħa 48.

L-esperjenza f'pazjenti b'replikazzjoni virali persistenti (studju GS-US-174-0106)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tenofovir disoproxil 245 mg jew ta' tenofovir disoproxil 245 mg flimkien ma' 200 mg ta' emtricitabine giet evalwata fi studju randomised u double blind (studju GS-US-174-0106), f'pazjenti adulti li kienu pożittivi għal HBeAg u pazjenti adulti li kienu negattivi għal HBeAg li kellhom viremija persistenti (DNA tal-HBV ta' $\geq 1,000$ kopja/ml) waqt li kienu qed jirċievu adefovir dipivoxil 10 mg għal iktar minn 24 ġimgħa. Fil-linja bażi, 57% tal-pazjenti randomised għal tenofovir disoproxil kontra 60% tal-pazjenti randomised għall-grupp ta' trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, kienu ttrattati fil-passat b'lamivudine. Globalment, f'ġimgħa 24, it-trattament b'kors li kien fih tenofovir disoproxil, irriżulta f'66% (35/53) tal-pazjenti b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml) kontra 69% (36/52) tal-pazjenti ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (p = 0.672). Flimkien ma' dan, 55% (29/53) tal-pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil kellhom DNA tal-HBV li ma setgħetx tkun osservata (< 169 kopja/ml [< 29 IU/ml]; il-limitu tal-kwantifikazzjoni tal-assaġġ Roche Cobas TaqMan HBV) kontra 60% (31/52) tal-pazjenti ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (p = 0.504). Il-paraguni bejn il-gruppi tat-trattament wara ġimgħa 24 huma diffiċli biex wiehed jinterpretahom għax l-investigaturi kellhom l-għażla li jintensifikaw it-trattament għal emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil open label. Studji fit-tul biex jevalwaw il-benefiċċju/riskju ta' terapija doppja b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'monoinfezzjoni ta' HBV għadhom għaddejjin.

Esperjenza f'pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied wara 48 ġimgħa (studju GS-US-174-0108)

Studju GS-US-174-0108 huwa studju randomised, double blind, ikkontrollat b'mod attiv, li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (n = 45), u entecavir (n = 22), f'pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied. Fil-fergħa tal-istudju tat-trattament b'tenofovir disoproxil, il-pazjenti kellhom medja ta' punteġġ CPT ta' 7.2, medja ta' DNA tal-HBV ta' 5.8 log₁₀ kopji/ml u medja ta' ALT fis-serum ta' 61 U/l fil-linja bażi. Tnejn u erbgħin fil-mija (19/45) tal-pazjenti kellhom mill-inqas 6 xhur li fihom fil-passat ingħataw lamivudine, 20% (9/45) tal-pazjenti ngħataw adefovir dipivoxil fil-passat u 9 minn 45 pazjent (20%) kellhom mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi. Ir-riżultati aħharin tas-sigurtà koprimarji kienu t-twaqqif minhabba avveniment avvers u żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl.

F'pazjenti b'punteġġi CPT ta' ≤ 9 , 74% (29/39) ta' tenofovir disoproxil, u 94% (33/35) tal-gruppi ta' trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml wara 48 ġimgħa ta' trattament.

Globalment, id-*data* miskuba minn dan l-istudju hi limitata wisq biex wiehed jasal għal xi konklużjonijiet definittivi dwar il-paragun ta' emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil kontra tenofovir disoproxil, (ara Tabella 7 hawn taħt).

Tabella 7: Parametri tas-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti mhux kumpensati f'ġimgħa 48

Parametru	Studju 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg jew 1 mg) n = 22
Nuqqas ta' tollerabilità (twaqqif permanenti tal-medicina tal-istudju minhabba li jiżviluppaw avvenimenti avversi (AE) mit-trattament) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)

Parametru	Studju 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg jew 1 mg) n = 22
Żieda kkonfermata fil-krejinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl mil-linja bażi jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
DNA tal-HBV n (%) < 400 kopja/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) ALT Normali	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Tnaqqis ta' ≥ 2 punti fis-CPT mil-linja bażi n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Bidla medja mil-linja bażi fil-punteġġ CPT	-0.8	-0.9	-1.3
Bidla medja mil-linja bażi fil-punteġġ MELD (Model for End-Stage Liver Disease)	-1.8	-2.3	-2.6

^a valur p li qabbel il-fergħat tal-istudju b'tenofovir kombinat kontra l-fergħa tal-istudju b'entecavir = 0.622,

^b valur p li qabbel il-fergħat tal-istudju b'tenofovir kombinat kontra l-fergħa tal-istudju b'entecavir = 1.000.

Esperjenza wara 48 ġimġha fi studju GS-US-174-0108

Bl-użu ta' wiehed li ma wasalx sal-aħħar/qlib = analiżi tal-falliment, 50% (21/42) tal-individwi li rċew tenofovir disoproxil, 76% (28/37) tal-individwi li rċew emtricitabine u tenofovir disoproxil u 52% (11/21) tal-individwi li rċew entecavir kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml f'ġimġha 168.

Esperjenza f'pazjenti b'HBV reżistenti għal lamivudine wara 240 ġimġha (studju GS-US-174-0121)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil ġew evalwati fi studju randomised u double blind (GS-US-174-0121) f'pazjenti pożittivi għal HBeAg u pazjenti negattivi għal HBeAg (n = 280) b'mard kumpensat tal-fwied, viremija (DNA tal-HBV ta' $\geq 1,000$ IU/ml), u evidenza ġenotipika ta' reżistenza għal lamivudine (rtM204I/V +/- rtL180M). Hames pazjenti biss kellhom mutazzjonijiet ta' reżistenza assoċjata ma' adefovir fil-linja bażi. Mija u wiehed u erbghin u 139 individwu adulti kienu randomised għall-fergħa tal-istudju ta' trattament b'tenofovir disoproxil u emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, rispettivament. Id-demografika fil-linja bażi kienet simili bejn iż-żewġ fergħat ta' trattament: Fil-linja bażi, 52.5% tal-individwi kienu negattivi għal HBeAg, 47.5% kienu pożittivi għal HBeAg, il-medja tal-livell ta' DNA tal-HBV kienet ta' 6.5 log₁₀ kopji/ml, u l-medja tal-ALT kienet 79 U/l, rispettivament.

Wara 240 ġimġha ta' trattament, 117 mill-141 individwu (83%) li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, u 51 mid-79 individwu (65%) kellhom normalizzazzjoni tal-ALT. Wara 240 ġimġha ta' trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, 115 mill-139 individwu (83%) kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, u 59 mit-83 individwu (71%) kellhom normalizzazzjoni tal-ALT. Fost l-individwi pożittivi għal HBeAg li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil, 16 minn 65 individwu (25%) kellhom telf ta' HBeAg, u 8 minn 65 individwu (12%) kellhom serokonverżjoni anti-HBe sa ġimġha 240. Fl-individwi pożittivi għal HBeAg li ġew randomised biex jirċievu emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, 13 minn 68 individwu (19%) kellhom telf ta' HBeAg, u 7 minn 68 individwu (10%) kellhom serokonverżjoni anti-HBe sa ġimġha 240. Żewġ individwi li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil kellhom telf ta' HBsAg sa Ġimġha 240, iżda mhux serokonverżjoni għal anti-HBs. Hames individwi li ġew randomised biex jirċievu emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil kellhom telf ta' HBsAg, bi 2 minn dawn il-5 individwi esperjenzaw serokonverżjoni għal anti-HBs.

Reżistenza klinika

Erba' mija u sitta u ghoxrin pazjent li kienu negattivi għal HBeAg (GS-US-174-0102, n = 250) u pożittivi għal HBeAg (GS-US-174-0103, n = 176) li inizjalment kienu randomised għal trattament double blind b'tenofovir disoproxil u mbagħad qalbu għal trattament open label b'tenofovir disoproxil kienu evalwati għal tibdil ġenotipiku fil-polymerase tal-HBV mil-linja bażi. L-evalwazzjonijiet ġenotipiċi li saru fuq il-pazjenti kollha b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'gimgha 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) u 384 (n = 2) ta' monoterapija b'tenofovir disoproxil urew li ma żviluppawx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil.

Mitejn u hmistax-il pazjent li kienu negattivi għal HBeAg (GS-US-174-0102, n = 125) u pożittivi għal HBeAg (GS-US-174-0103, n = 90) li kienu inizjalment randomised għal trattament double blind b'adefovur dipivoxil u mbagħad qalbu għal trattament b'tenofovir disoproxil open label kienu evalwati għal tibdil ġenotipiku fil-polymerase tal-HBV mil-linja bażi. L-evalwazzjonijiet ġenotipiċi li saru fuq il-pazjenti kollha b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'gimgha 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) u 384 (n = 2) ta' monoterapija b'tenofovir disoproxil urew li ma żviluppawx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil.

Fi studju GS-US-174-0108, 45 pazjent (li jinkludu 9 pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine u/jew adefovur dipivoxil fil-linja bażi) irċiew tenofovir disoproxil għal mhux aktar minn 168 ġimgha. *Data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament kienet disponibbli għal 6/8 pazjenti b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'gimgha 48. L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma ġiet identifikata f'dawn l-iżolati. Saret analiżi ġenotipika għal 5 individwi fil-fergħa ta' tenofovir disoproxil wara ġimgha 48. L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma ġiet identifikata f'xi individwu.

Fi studju GS-US-174-0121, 141 pazjent b'sostituzzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi, irċiew tenofovir disoproxil għal mhux aktar minn 240 ġimgha. Kumulattivament, kien hemm 4 pazjenti li kellhom episodju viremiku (DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml) fl-aħħar punt ta' żmien tagħhom fuq TDF. Fosthom, *data* tas-sekwenza minn iżolati tal-HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament kienet disponibbli għal 2 pazjenti minn 4. L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma ġiet identifikata f'dawn l-iżolati.

Fi studju pedjatriku (GS-US-174-0115), 52 pazjent (li jinkludu 6 pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi) fil-bidu rċiew tenofovir disoproxil blinded għal mhux aktar minn 72 ġimgha u mbagħad 51/52 pazjent qalbu għal tenofovir disoproxil open-label (il-grupp TDF-TDF). Evalwazzjonijiet ġenotipiċi saru fuq il-pazjenti kollha f'dan il-grupp b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'gimgha 48 (n = 6), f'gimgha 72 (n = 5), f'gimgha 96 (n = 4), f'gimgha 144 (n = 2), u f'gimgha 192 (n = 3). Erbgħa u hamsin pazjent (inklud 2 pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi) fil-bidu rċiew trattament bi placebo blinded għal 72 ġimgha, u 52/54 pazjent segwew b'tenofovir disoproxil (il-grupp PLB-TDF). Evalwazzjonijiet tal-ġenotip twettqu fuq il-pazjenti kollha f'dan il-grupp b'DNA ta' HBV ta' > 400 kopja/ml f'gimgha 96 (n = 17), f'gimgha 144 (n = 7), u f'gimgha 192 (n = 8). L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma ġiet identifikata f'dawn l-iżolati.

Fi studju pedjatriku (GS-US-174-0144), *data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament minn pazjenti li rċiew tenofovir disoproxil blinded kienet disponibbli għal 9 pazjenti minn 10 f'gimgha 48 li kellhom DNA tal-HBV fil-plażma ta' > 400 kopja/mL. *Data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament minn pazjenti li qalbu għal tenofovir disoproxil open-label minn tenofovir disoproxil blinded (il-grupp TDF-TDF) jew mill-placebo (il-grupp PLB-TDF) wara mill-inqas 48 ġimgha ta' trattament blinded kienet disponibbli għal 12-il pazjent minn 16 f'gimgha 96, 4 pazjenti minn 6 f'gimgha 144 u 4 pazjenti minn 4 f'gimgha 192 li kellhom DNA tal-HBV fil-plażma ta' > 400 kopja/ml. L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma kienet identifikata f'dawn l-iżolati sa ġimghat 48, 96, 144 jew 192.

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1: Fl-istudju GS-US-104-0321, f'87 pazjent adolexxenti infettati b'HIV-1 esperjenzati bit-trattament minn età ta' 12 sa < 18-il sena kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil (n = 45) jew bi placebo (n = 42) flimkien ma' kors ottimizzat fl-isfond (OBR) għal 48 ġimgha. Minhabba l-limitazzjonijiet tal-istudju, benefiċċju ta' tenofovir disoproxil fuq il-placebo ma ntweriex ibbażat fuq il-livelli ta' HIV-1 RNA fil-plażma f'ġimgha 24. Madankollu, hu mistenni benefiċċju għall-popolazzjoni adolexxenti ibbażat fuq extrapolazzjoni ta' dejta mill-adulti u dejta farmakoinetika komparattiva (ara sezzjoni 5.2).

F'pazjenti li rċievew trattament b'tenofovir disoproxil jew bi placebo, il-medja tal-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla kienet ta' -1.004 u -0.809, u l-medja tal-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.866 u -0.584, rispettivament, fil-linja bażi. Il-medja tat-tibdil f'ġimgha 48 (fit-tmiem tal-fażi double-blind) kienet ta' -0.215 u -0.165 fil-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla, u ta' -0.254 u -0.179 fil-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u tal-placebo, rispettivament. Il-medja tar-rata taż-żieda tal-BMD kienet inqas fil-grupp ta' tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp tal-placebo. F'ġimgha 48, sitt adolexxenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u adolexxent wieħed fil-grupp tal-placebo kellhom telf sinifikanti fil-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla (definit bħala telf ta' > 4%). Fost 28 pazjent li kienu qed jirċievu 96 ġimgha ta' trattament b'tenofovir disoproxil, il-punteġġi $\bar{Z}$ tal-BMD naqsu b'-0.341 għal-parti t'isfel tas-sinsla u b'-0.458 għall-ġisem kollu.

Fi studju GS-US-104-0352, 97 pazjent li kienu diġà rċievew it-trattament fil-passat, li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena bi trażżin viroloġiku stabbli u li kienu fuq korsijiet li kien fihom stavudine jew zidovudine, intgħażlu b'mod każwali biex jew jissostitwixxu stavudine jew zidovudine ma' tenofovir disoproxil (n = 48) jew ikomplu fuq il-kors oriġinali tagħhom (n = 49) għal 48 ġimgha. F'ġimgha 48, 83% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u 92% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine kellhom konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA ta' < 400 kopji/ml. Id-differenza fil-proporzjon ta' pazjenti li żammew < 400 kopja/ml f'ġimgha 48 kienet primarjament influwenzata min-numru oġġla ta' twaqqif fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil. Meta d-dejta nieqsa ġiet eskluża, 91% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u 94% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine kellhom konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA ta' < 400 kopja/ml f'ġimgha 48.

Tnaqqis fil-BMD ġie rrapportat f'pazjenti pedjatriċi. F'pazjenti li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil jew stavudine jew zidovudine, il-medja tal-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tas-sinsla tad-dahar kienet ta' -1.034 u -0.498, u l-medja tal-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.471 u -0.386, rispettivament, fil-linja bażi. Il-medja tat-tibdil f'ġimgha 48 (fit-tmiem tal-fażi li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali) kienet ta' 0.032 u 0.087 fil-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tas-sinsla tad-dahar, u -0.184 u -0.027 fil-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u stavudine jew zidovudine, rispettivament. Il-medja tar-rata taż-żieda fl-għadam fis-sinsla tad-dahar f'ġimgha 48 kienet simili bejn il-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u l-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine. Iż-żieda fl-għadam madwar il-ġisem kollu kienet inqas fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine. Individwu wieħed li ġie ttrattat b'tenofovir disoproxil u hadd mill-individwi li ġew ittrattati bi stavudine jew zidovudine ma kellhom telf sinifikanti (> 4%) ta' BMD fis-sinsla tad-dahar f'ġimgha 48. Il-punteġġi $\bar{Z}$ tal-BMD naqsu b'-0.012 fis-sinsla tad-dahar u b'-0.338 għall-ġisem totali fl-64 individwu li kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil għal 96 ġimgha. Il-punteġġi $\bar{Z}$ tal-BMD ma ġewx aġġustati għat-tul u l-piż.

Fi studju GS-US-104-0352, 8 minn 89 pazjent pedjartiku (9.0%) esposti għal tenofovir disoproxil waqqfu l-mediċina tal-istudju minhabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali tal-kliwi, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil (esponiment medjan ta' tenofovir disoproxil ta' 331 ġimgha).

Epatite B kronika: Fi studju GS-US-174-0115, 106 pazjenti negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAg li kellhom minn 12 sa < 18-il sena b'infezzjoni ta' HBV kronika [DNA tal-HBV ta' $\geq 10^5$ kopji/ml, b'livelli ta' ALT fis-serum li jkun għolja ($\geq 2 \times \text{ULN}$) jew passat mediku ta' livelli ta'

ALT fis-serum li jkunu għolja fl-aħħar 24 xahar] kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) jew placebo (n = 54) għal 72 ġimgħa. L-individwi li hadu sehem kellhom ikunu li fil-passat qatt ma nġhataw tenofovir disoproxil, iżda setghu rċivew korsijiet ibbażati fuq interferon (> 6 xhur qabel l-iscreening) jew kwalunkwe terapija oħra li ma fihx tenofovir disoproxil li fiha terapija ta' nucleoside/nucleotide anti-HBV orali (> 16-il ġimgħa qabel l-iscreening). F'ġimgħa 72, total globali ta' 88% (46/52) tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u 0% (0/54) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Erbġha u sebġhin fil-mija (26/35) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normalizzat f'ġimgħa 72 meta mqabbel ma' 31% (13/42) fil-grupp tal-placebo. Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'pazjenti li fil-passat qatt ma nġhataw nucleos(t)ide (n = 20) u f'pazjenti li fil-passat inġhataw nucleos(t)ide (n = 32), li jinkludu pazjenti rezistenti għal lamivudine (n = 6). Hamsa u disġhin fil-mija tal-pazjenti li fil-passat qatt ma nġhataw nucleos(t)ide, 84% tal-pazjenti li fil-passat inġhataw nucleos(t)ide, u 83% tal-pazjenti rezistenti għal lamivudine, kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml f'ġimgħa 72. Wiehed u tletin mit-32 pazjent li fil-passat inġhataw nucleos(t)ide, fil-passat inġhataw lamivudine. F'ġimgħa 72, 96% (27/28) ta' pazjenti immuni-attivi (DNA tal-HBV ta' $\geq 10^5$ kopji/ml, ALT fis-serum ta' $> 1.5 \times \text{ULN}$) fil-grupp tat-trattament ta' tenofovir disoproxil u 0% (0/32) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Hamsa u sebġhin fil-mija (21/28) tal-pazjenti immuni-attivi fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normali f'ġimgħa 72 meta mqabbel ma' 34% (11/32) fil-grupp tal-placebo.

Wara 72 ġimgħa ta' trattament magħżul b'mod każwali u blinded, kull individwu seta' jibdel għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label sa ġimgħa 192. Wara Ġimgħa 72, is-soppressjoni viroloġika nżammet għal dawk li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil double-blind segwit minn tenofovir disoproxil open-label (il-grupp TDF-TDF): 86.5% (45/52) mill-individwi fil-grupp TDF-TDF kellhom DNA ta' HBV ta' < 400 kopja/ml f'ġimgħa 192. Fost l-individwi li rċievew placebo matul il-perjodu double-blind, il-proporzjon ta' individwi b'DNA ta' HBV ta' < 400 kopja/mL żdied b'mod sinifikanti wara li bdew it-trattament b'TDF open-label (il-grupp PLB-TDF): 74.1% (40/54) tal-individwi fil-grupp PLB-TDF kellhom DNA ta' HBV ta' < 400 kopja/ml f'ġimgħa 192. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f'ġimgħa 192 fil-grupp TDF-TDF kien ta' 75.8% (25/33) fost dawk li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja bażi u 100.0% (2 minn 2 individwi) fost dawk li kienu negattivi għal HBeAg fil-linja bażi. Perċentwali simili ta' individwi fil-gruppi ta' TDF-TDF u PLB-TDF (37.5% u 41.7%, rispettivament) esperjenzaw serokonverzjoni għal anti-HBe matul ġimgħa 192.

Id-data dwar id-Densità tal-Minerali tal-Għadam (BMD, Bone Mineral Density) mill-Istudju GS-US-174-0115 hija mogħtija fil-qosor fit-Tabella 8:

Tabella 8: Evalwazzjoni tad-Densità tal-Minerali tal-Għadam fil-Linja Bażi, Ġimgħat 72 u 192

	Linja Bażi		Ġimgħa 72		Ġimgħa 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari ^a	-0.42 (0.762)	-0.26 (0.806)	-0.49 (0.852)	-0.23 (0.893)	-0.37 (0.946)	-0.44 (0.920)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ispina lumbari ^a	MA	MA	-0.06 (0.320)	0.10 (0.378)	0.02 (0.548)	-0.10 (0.543)
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem kollu ^a	-0.19 (1.110)	-0.23 (0.859)	-0.36 (1.077)	-0.12 (0.916)	-0.38 (0.934)	-0.42 (0.942)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ġisem kollu ^a	NA	NA	-0.16 (0.355)	0.09 (0.349)	-0.16 (0.521)	-0.19 (0.504)
Tnaqqis tal-inqas ta' 6% fil-BMD tal-ispina lumbari ^b	NA	NA	1.9% (individwu wiehed)	0%	3.8% (2 individwi)	3.7% (2 individwi)

	Linja Baži		Ġimgha 72		Ġimgha 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Tnaqqis tal-inqas ta' 6% fil-BMD tal-ġisem kollu ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1.9% (individwu wiehed)
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ispina lumbari	NA	NA	5.14%	8.08%	10.05%	11.21%
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ġisem kollu	NA	NA	3.07%	5.39%	6.09%	7.22%

NA = Mhux Applikabbli

^a Punteġġi Z tal-BMD mhux aġġustati għat-tul u l-piż

^b Punt aħhari primarju tas-sigurtà matul ġimgha 72

Fi studju GS-US-174-0144, 89 pazjent negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAg li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena b'epatite B kronika ġew ittrattati b'tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg sa doża massima ta' 245 mg (n = 60) jew placebo (n = 29) darba kuljum għal 48 ġimgha. L-individwu kellhom ikunu li fil-passat qatt ma ngħataw tenofovir disoproxil, b'DNA tal-HBV ta' >10⁵ kopji/mL (~ 4.2 log₁₀ IU/mL) u ALT >1.5 × il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - upper limit of normal) fl-ittestjar. F'Ġimgha 48, 77% (46 minn 60) tal-pazjenti fil-grupp tat-trattament b'tenofovir disoproxil u 7% (2 minn 29) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL). Sitta u sittin fil-mija (38 minn 58) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normalizzat f'ġimgha 48 meta mqabbel ma' 15% (4 minn 27) fil-grupp tal-placebo. Hamsa u għoxrin fil-mija (14 minn 56) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u 24% (7 minn 29) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kisbu serokonverżjoni għal HBeAg f'Ġimgha 48. Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'individwi li qatt ma ngħataw trattament fil-passat u li jkunu hađu trattament qabel b'76% (38/50) tal-individwi li qatt ma ngħataw trattament fil-passat u 80% (8/10) tal-individwi li jkunu hađu trattament qabel jiksbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'Ġimgha 48.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien simili wkoll f'individwi li kienu negattivi għal HBeAg meta mqabbla ma' dawk li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja baži b'77% (43/56) tal-individwi pożittivi għal HBeAg u 75.0% (3/4) tal-individwi negattivi għal HBeAg jiksbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'Ġimgha 48. Id-distribuzzjoni tal-ġenotipi tal-HBV fil-linja baži kienet simili bejn il-grupp ta' TDF u tal-Placebo. Il-maġġoranza tal-individwi kienu ta' ġenotipi Ċ (43.8%) jew D (41.6%) bi frekwenza iktar baxxa u simili tal-ġenotipi A u B (6.7% kull wiehed). Individwu wiehed biss li ġie randomised għall-grupp ta' TDF kien ta' ġenotip E fil-linja baži. B'mod ġenerali, ir-risponsi għat-trattament għal tenofovir disoproxil kienu simili għall-ġenotipi A, B, Ċ u E [75-100% tal-individwi kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'Ġimgha 48] b'rata aktar baxxa ta' rispons f'individwi b'infezzjoni tal-ġenotip D (55%).

Wara mill-inqas 48 ġimgha ta' trattament magħżul b'mod każwali u blinded, kull individwu seta' jibdel għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label sa ġimgha 192. Wara ġimgha 48, is-soppressjoni viroloġika nżammet għal dawk li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil double-blind segwit minn tenofovir disoproxil open-label (il-grupp TDF-TDF): 83.3% (50/60) tal-individwi fil-grupp TDF-TDF kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'ġimgha 192. Fost l-individwi li rċievu placebo matul il-perjodu double-blind, il-proporzjon ta' individwi b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL żdied b'mod sinifikanti wara li rċievu trattament b'TDF open-label (il-grupp PLB-TDF): 62.1% (18/29) tal-individwi fil-grupp PLB-TDF kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL f'ġimgha 192. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f'ġimgha 192 fil-gruppi TDF-TDF u PLB-TDF kien ta' 79.3% u 59.3%, rispettivament (abbaži ta' kriterji ta' laboratorju ċentrali). Perċentwali simili ta' individwi fil-gruppi TDF-TDF u PLB-TDF (33.9% u 34.5%, rispettivament) esperjenzaw serokonverżjoni għal HBeAg sa ġimgha 192. L-ebda individwu fiż-żewġ gruppi ta' trattament ma esperjenza serokonverżjoni għal HBsAg f'ġimgha 192. Ir-rati ta' rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil f'ġimgha 192 inżammu għall-ġenotipi A, B u Ċ kollha (80-100%) fil-grupp TDF-TDF. F'ġimgha 192 għadha tiġi osservata rata aktar baxxa ta' rispons f'individwi b'infezzjoni tal-ġenotip D (77%) iżda b'titjib meta mqabbla mar-riżultati ta' 48 ġimgha (55%).

Id-*data* dwar id-Densità tal-Minerali tal-Għadam (BMD, Bone Mineral Density) mill-Istudju GS-US-174-0144 hija mogħtija fil-qosor fit-Tabella 9:

Tabella 9: Evalwazzjoni tad-Densità tal-Minerali tal-Għadam fil-Linja Bażi, Ġimgha 48 u Ġimgha 192

	Linja Bażi		Ġimgha 48		Ġimgha 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari	-0.08 (1.044)	-0.31 (1.200)	-0.09 (1.056)	-0.16 (1.213)	-0.20 (1.032)	-0.38 (1.344)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ispina lumbari	NA	NA	-0.03 (0.464)	0.23 (0.409)	-0.15 (0.661)	0.21 (0.812)
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem kollu	-0.46 (1.113)	-0.34 (1.468)	-0.57 (0.978)	-0.05 (1.360)	-0.56 (1.082)	-0.31 (1.418)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ġisem kollu	NA	NA	-0.18 (0.514)	0.26 (0.516)	-0.18 (1.020)	0.38 (0.934)
Inċidenza kumulattiva ta' tnaqqis ta' $\geq 4\%$ mil-linja bażi fil-BMD tal-ispina lumbari ^a	NA	NA	18.3%	6.9%	18.3%	6.9%
Inċidenza kumulattiva ta' tnaqqis ta' $\geq 4\%$ mil-linja bażi fil-BMD tal-ġisem kollu ^a	NA	NA	6.7%	0%	6.7%	0%
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ispina lumbari	NA	NA	3.9%	7.6%	19.2%	26.1%
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ġisem kollu	NA	NA	4.6%	8.7%	23.7%	27.7%

NA = Mhux Applikabbli

^a L-ebda individwu ieħor ma kellu tnaqqis ta' $\geq 4\%$ fil-BMD wara ġimgha 48

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Viread f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika bl-HIV u epatite B kronika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Tenofovir disoproxil huwa prodrug ta' l-ester li jinhall fl-ilma li jinbidel malajr *in vivo* għal tenofovir u formaldehide.

Tenofovir jinbidel intracellularment għall-monophosphate ta' tenofovir u għall-komponent attiv, tenofovir diphosphate.

Assorbiment

Wara l-ġhoti mill-ħalq ta' tenofovir disoproxil lill-pazjenti infettati b'HIV, tenofovir disoproxil jiġi assorbit malajr u jinbidel f'tenofovir. L-ġhoti ta' dożi multipli ta' tenofovir disoproxil mal-ikel lill-pazjenti infettati b'HIV irriżulta f' medja (%CV) ta' valuri ta' tenofovir C_{max} , AUC, u C_{min} ta' 326 (36.6%) ng/ml, 3,324 (41.2%) ng·h/ml u 64.4 (39.4%) ng/ml, rispettivament. Konċentrazzjonijiet massimi ta' tenofovir jidhru fis-serum fi żmien siegħa mill-ġhoti tad-doża fl-istat sajjem u fi żmien sagħtejn minn meta jittieħed mal-ikel. Il-biodisponibilità orali ta' tenofovir minn tenofovir disoproxil f'pazjenti sajmin kienet ta' madwar 25%. L-ġhoti ta' tenofovir disoproxil ma' ikla li fiha ħafna xaħam għolliet il-biodisponibilità orali, bi żieda fl-AUC ta' tenofovir ta' madwar 40% u C_{max} b' madwar 14%. Wara l-ewwel doża ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti li kienu kielu, il-medjana ta' C_{max} fis-serum

kienet ta' bejn 213 u 375 ng/ml. Madankollu, l-ghoti ta' tenofovir disoproxil ma' ikla hafifa ma kellhiex effett sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' tenofovir.

Distribuzzjoni

Wara l-ghoti minn ġol-vina, il-livell ta' distribuzzjoni ta' tenofovir fiss kien stmat li huwa ta' madwar 800 ml/kg. Wara l-ghoti mill-ħalq tenofovir disoproxil, tenofovir jiġi mqassam lill-biċċa l-kbira fit-tessuti bl-ogħla konċentrazzjonijiet iseħħu fil-kontenut tal-kliwi, tal-fwied u ta' l-imsaren (studji prekliniċi). Ir-rabta tal-proteini *in vitro* ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma jew proteini fis-serum kienet anqas minn 0.7 and 7.2%, rispettivament, ogħla mill-medda tal-konċentrazzjoni ta' tenofovir 0.01 sa 25 µg/ml.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* wrew li la tenofovir disoproxil u lanqas tenofovir ma huma sottostrati għall-enzimi CYP450. Barra minn hekk, f'konċentrazzjonijiet li huma sostanzjalment ogħla (madwar 300 darba iżjed) minn dawk osservati *in vivo*, tenofovir ma inibixxiex *in vitro* l-metaboliżmu tal-medicina medjata minn xi wiehed mill-iżoformi umani magħguri ta' CYP450 involuti fil-bijotrasformazzjoni tad-medicina (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, jew CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil f'konċentrazzjoni ta' 100 µmol/l ma kellux effett fuq xi iżoformi ta' CYP450 ħlief CYP1A1/2, fejn tnaqqis żgħir (6%) imma statistikament sinifikanti fil-metaboliżmu tas-sottostrat CYP1A1/2 kien osservat. Skond din l-informazzjoni, mhuwiex probabbli li jseħħu interazzjonijiet klinikament sinifikanti li jinvolvu tenofovir disoproxil u prodotti medicinali metabolizzati minn CYP450.

Eliminazzjoni

Tenofovir jitneħħa mill-ġisem prinċipalment mill-kliwi kemm permezz tal-filtrazzjoni kif ukoll permezz ta' sistema attiva ta' trasport tubulari b'madwar 70-80% tad-doża titneħħa mingħajr tibdil fl-awrina wara l-ghoti minn ġol-vina. It-tneħħija totali ġiet stmata li hi madwar 230 ml/h/kg (madwar 300 ml/min). It-tneħħija mill-kliwi ġiet stmata li hi madwar 160 ml/h/kg (madwar 210 ml/min), li huwa iżjed mir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari. Dan jindika li s-sekrezzjoni tubulari attiva hija parti importanti mill-eliminazzjoni ta' tenofovir. Wara li jittiehed mill-ħalq il-hin terminali biex tenofovir jonqos bin-nofs hu ta' madwar 12 sa 18-il siegħa.

L-istudji stabbilixxew il-passaġġ tas-sekrezzjoni tubulari attiva ta' tenofovir li jkun influż għoċ-ċellula tat-tubulu prossimali mit-trasportaturi enajoniċi organiċi umani (hOAT) 1 u 3 u l-effluż ġol-awrina mill-proteina 4 reżistenti kontra hafna medicini (MRP 4 - multidrug resistant protein 4).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir kienu indipendenti mid-doża ta' tenofovir disoproxil kontra l-medda tad-dożaġġ ta' 75 sa 600 mg u ma kienux affettwati b'doża ripetuta f'xi livell ta' dożaġġ.

Sess

Informazzjoni limitata dwar il-farmakokinetiċi ta' tenofovir fin-nisa ma jindika l-ebda effett importanti fuq is-sess.

Etniċità

Il-farmakokinetiċi ma ġewx studjati speċifikament fi gruppi etniċi differenti.

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1: Il-farmakokinetika fi stat fiss ta' tenofovir ġiet evalwata fi 8 pazjenti adolexxenti infettati b'HIV-1 (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) li kienu jiżnu ≥ 35 kg u fi 23 tifel u tifla infettati bl-HIV-1 li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena (ara Tabella 10 hawn taht). L-esponiment ta' tenofovir miksub f'dawn il-pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu dozi orali ta' kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil jew 6.5 mg/kg piż tal-ġisem ta' tenofovir disoproxil sa doża massima ta' 245 mg kien simili għal esponimenti miksuba f'persuni adulti li kienu qed jirċievu doża waħda kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Tabella 10: Medja ($\pm$ SD) tal-parametri farmakokinetiċi ta' tenofovir skont gruppi ta' età għal pazjenti pedjatriċi

Doża u formulazzjoni	245 mg pillola miksija b'rita 12 sa < 18-il sena (n = 8)	6.5 mg/kg granijiet 2 sa < 12-il sena (n = 23)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	0.38 ± 0.13	0.24 ± 0.13
AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	3.39 ± 1.22	2.59 ± 1.06

Epatite B kronika: L-esponiment għal tenofovir fl-istat fiss f'pazjenti adolexxenti infettati bl-HBV (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) li kienu qed jirċievu doži orali ta' kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil kien simili għal esponimenti miksuba f'persuni adulti li kienu qed jirċievu doża waħda kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

L-esponiment għal tenofovir f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HBV b'età minn sentejn sa < 12-il sena li kienu qed jirċievu doži orali ta' kuljum ta' tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg tal-piż tal-gisem (pillola jew granijiet) sa doża massima ta' 245 mg kien simili għal esponimenti miksuba f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV-1 b'età minn sentejn sa < 12-il sena li kienu qed jirċievu doża darba kuljum ta' tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg sa doża massima ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Studji fuq il-farmakokinetika ma' sarux fi tfal li kellhom inqas minn sentejn.

Indeboliment renali

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tenofovir kienu deċiżi wara l-għoti ta' doża waħda ta' 245 mg tenofovir disoproxil lil 40 pazjent adulti mhux infettati b'HIV u mhux infettati bl-HBV b'livelli differenti ta' indeboliment renali definiti skond il-linja bażi tat-tneħħija tal-kreatinina (CrCl) (funzjoni renali normali meta CrCl > 80 ml/min; indeboliment ħafif b'CrCl = 50-79 ml/min; indeboliment moderat b'CrCl = 30-49 ml/min u indeboliment sever b'CrCl = 10-29 ml/min). Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali, l-esponiment medju tat-tenofovir (%CV) żdiedet minn 2,185 (12%) ng·h/ml f'individwi b'CrCl > 80 ml/min għal 3,064 (30%) ng·h/ml, 6,009 (42%) ng·h/ml u 15,985 (45%) ng·h/ml rispettivament f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat u sever.

Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir f'pazjenti adulti li ma' jiehdux id-dijaliżi tad-demmm, b'rata ta' tneħħija tal-kreatinina ta' < 10 ml/min, u f'pazjenti b'ESRD immaniġġjata minn dijaliżi peritoneali jew xi forom oħra ta' dijaliżi ma' ġewx studjati.

Il-farmakokinetika ta' tenofovir f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi ma' ġietx studjata. M'hemmx deġta disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Doża waħda ta' 245 mg tenofovir disoproxil nġhatat lill-pazjenti adulti li ma' kienux infettati b'HIV u mhux infettati bl-HBV li kellhom indeboliment tal-fwied fi stadji differenti skond il-klassifikazzjoni ta' Child-Pugh-Turcotte (CPT). Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir ma' nbidlux sostanzjalment f'individwi b'indeboliment tal-fwied, li jissuġġerixxi li l-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ f'dawn l-individwi. Il-medja (%CV) tal-valuri ta' C_{max} ta' tenofovir u l-valuri ta' l- $AUC_{0-\infty}$ ta' tenofovir kienu ta' 223 (34.8%) ng/ml u 2,050 (50.8%) ng·h/ml rispettivament, f'individwi normali, meta pparagunata ma' 289 (46.0%) ng/ml u 2,310 (43.5%) ng·h/ml f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat, u 305 (24.8%) ng/ml u 2,740 (44.0%) ng·h/ml f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever.

Farmakokinetika intraċellulari

F'ċelluli mononukleari umani tad-demmm periferali mhux proliferattivi (PBMCs) il-ħin tenofovir diphosphate jonqos bin-nofs instab li huwa ta' madwar 50 siegħa, filwaqt li l-ħin biex il-livell ta' PBMCs stimulat minn phytohaemagglutinin jonqos bin-nofs instab li huwa ta' madwar 10 siegħa.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji mhux kliniċi ta' sigurtà farmakoloġika ma' juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ir-riżultati fi studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien, klieb u xadini f'livelli ta' esponiment

li kienu akbar minn jew daqs dawk kliniċi u jista' jkollhom rilevanza għall-użu kliniku jinkludu tossiċità fil-kliwi u fl-għadam u tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-tossiċità fl-għadam kienet dijanjostikata bħala osteomalaċja (fix-xadini) u tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD) (fil-firien u l-klieb). It-tossiċità fl-għadam f'firien u klieb adulti żgħażaġh seħhet f'esponimenti li kienu ≥ 5 -darbiet iżjed mill-esponiment f'pazjenti pedjatriċi jew adulti; it-tossiċità fl-għadam seħhet f'xadini ġuvenili infettati f'esponimenti għoljin ħafna wara dożaġġ taht il-ġilda (≥ 40 -darba iżjed mill-esponiment fil-pazjenti). Sejbiet fl-istudji fuq il-firien u x-xadini indikaw li kien hemm tnaqqis konness mas-sustanza fl-assorbiment intestinali ta' phosphate b'potenzjali ta' tnaqqis sekondarju fil-BMD.

Studji ġenotossiċi żvelaw riżultati pożittivi fl-analiżi *in vitro* tal-limfoma tal-ġurdien, riżultati ekwivoċi f'wahda mir-razez użati fit-test Ames, u riżultati pożittivi b'mod dgħajef fit-test UDS f'epatoċiti primarji tal-far. Madankollu kienu negattivi f'analisi *in vivo* mikronuklejari tal-mudullun tal-ġurdien.

Studji dwar il-karċinogenità orali fil-firien u ġrieden żvelaw biss inċidenza baxxa ta' tumuri tad-duwodenu f'doża estremament għolja fil-ġrieden. Dawn it-tumuri m'humiex mistennija li jkunu rilevanti għall-bniedem.

Studji dwar it-tossiċità fis-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, fertilità, tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieħ fi studji tossiċi li saru qabel u wara t-twelid f'doži li kienu tossiċi għall-omm.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Is-sustanza attiva tenofovir disoproxil u l-prodotti ta' trasformazzjoni ewlenin tagħha huma persistenti fl-ambjent.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Magnesium stearate (E572)
Microcrystalline cellulose (E460)
Starch pregelatinised

Kisja b'rita

Glycerol triacetate (E1518)
Hypromellose (E464)
Lactose monohydrate
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'ghatu li ma jinfetħx mit-tfal tal-polypropylene li fih 30 pillola miksija b'rita u ġel dessikant tas-silika.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 5 ta' Frar 2002
Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Diċembru 2011

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viread 204 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 204 mg ta' tenofovir disoproxil (b'hala fumarate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 130 mg ta' lactose (b'hala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli miksija b'rita, ta' lewn abjad, forma ta' kapsula, b'daqs ta' 15.4 mm x 7.3 mm, imnaqqxa fuq naħa waħda b'"GSI" u fuq in-naħa l-oħra b'"250".

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Infezzjoni bl-HIV-1

Viread 204 mg pilloli miksija b'rita huma indikati flimkien ma' prodotti mediċinali oħra antiretrovirali għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 b'reżistenza għal NRTI jew tossiċitajiet li jipprekludu l-użu ta' prodotti mediċinali primarji li għandhom minn 6 sa < 12-il sena u li jiżnu minn 28 kg sa inqas minn 35 kg.

Id-deċiżjoni li wiehed jagħzel Viread għat-trattament ta' pazjenti b'infezzjoni bl-HIV-1 li mhux l-ewwel darba li ngħataw sustanzi antiretrovirali għandha tiġi bbażata fuq testijiet tar-reżistenza virali individwali u/jew fuq il-passat mediku tat-trattament tal-pazjenti.

Infezzjoni bl-epatite B

Viread 204 mg pilloli miksija b'rita huma indikati għat-trattament tal-epatite B kronika f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 6 sa < 12-il sena u li jiżnu minn 28 kg sa inqas minn 35 kg, b':

- mard kumpensat tal-fwied u evidenza ta' mard immuni attiv, jiġifieri replikazzjoni virali attiva u livelli ta' ALT fis-serum li jkunu għoljin b'mod persistenti, jew evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni moderata sa severa u/jew fibrożi. Fir-rigward tad-deċiżjoni biex jinbeda t-trattament f'pazjenti pedjatriċi, ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni HIV u/jew trattament ta' epatite B kronika.

Pożoloġija

HIV-1 u Epatite B kronika

Id-doża rakkomandata għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B kronika f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 6 sa < 12-il sena li jiżnu minn 28 kg sa < 35 kg li huma kapaċi jibilgħu pilloli miksija b'rita hi ta' pillola waħda ta' 204 mg darba kuljum meħuda mill-ħalq mal-ikel.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Viread 123 mg u 163 mg pilloli miksija b'rita għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B kronika f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 6 sa < 12-il sena u li jiżnu minn 17 kg sa < 22 kg u 22 kg sa < 28 kg, rispettivament.

Viread hu disponibbli wkoll bħala granijiet ta' 33 mg/g għall-użu fit-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B kronika f'pazjenti pedjatriċi għandhom minn sentejn sa < 12-il sena li jiżnu < 17 kg jew li mhumiex kapaċi jibilgħu pilloli miksija b'rita. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Viread 33 mg/g granijiet.

Id-deċiżjoni biex jiġu ttrattati pazjenti pedjatriċi għandha tkun ibbażata fuq konsiderazzjoni bir-reqqa tal-bżonnijiet tal-pazjent individwali u b'referenza għal-linji gwida attwali dwar it-trattament pedjatriku inkluż il-valur tal-informazzjoni istoloġika fil-linja bażi. Il-benefiċċji ta' trażżin viroloġiku fit-tul bi tkompli tat-terapija għandhom jiġu mqabbla mar-riskju ta' trattament fit-tul, li jinkludi l-iżvilupp ta' virus tal-epatite B rezistenti u l-inċertezzi fir-rigward tal-impatt fit-tul ta' tossiċità għall-għadam u renali (ara sezzjoni 4.4).

L-ALT fis-serum għandu jkun għoli b'mod persistenti għal mill-inqas 6 xhur qabel it-trattament ta' pazjenti pedjatriċi b'mard kumpensat tal-fwied minhabba epatite B kronika pożittiva għal HBeAg; u għal mill-inqas 12-il xahar f'pazjenti b'mard negattiv għal HBeAg.

It-tul tat-terapija f'pazjenti pedjatriċi b'epatite B kronika

L-aħjar tul tat-trattament mhux magħruf. It-twaqqif tat-trattament jista' jkun ikkunsidrat kif ġej:

- F'pazjenti pożittivi għal HBeAg mingħajr ċirrozi, it-trattament għandu jingħata għal mill-inqas 12-il xahar wara li tkun ikkonfermata serokonverżjoni għal HBe (telf ta' HBeAg u telf ta' DNA tal-HBV b'osservazzjoni ta' anti HBe fuq żewġ kampjuni konsekuttivi tas-serum mill-inqas 3-6 xhur bogħod minn xulxin) jew sa serokonverżjoni għal HBs jew ikun hemm telf tal-effikaċja (ara sezzjoni 4.4). Il-livelli tal-ALT u tad-DNA tal-HBV fis-serum għandhom ikunu evalwati regolarment wara t-twaqqif tat-trattament, biex tinstab kwalunkwe rikaduta viroloġika li sseħħ wara ċertu żmien.
- F'pazjenti negattivi għal HBeAg mingħajr ċirrozi, it-trattament għandu jingħata mill-inqas sakemm ikun hemm serokonverżjoni għal HBs jew ikun hemm evidenza ta' telf tal-effikaċja. It-twaqqif tat-trattament jista' jiġi kkunsidrat ukoll wara li jinkiseb trażżin viroloġiku stabbli (jiġifieri għal mill-inqas 3 snin) sakemm il-livelli tal-ALT u tad-DNA tal-HBV fis-serum ikunu evalwati regolarment wara t-twaqqif tat-trattament, biex tinstab kwalunkwe rikaduta viroloġika li sseħħ wara ċertu żmien. Bi trattament fit-tul għal iktar minn sentejn, hi rakkomandata evalwazzjoni mill-ġdid b'mod regolari biex tikkonferma li t-tkompli tat-terapija magħżula tibqa' tkun adattata għall-pazjent.

Doża maqbuża

Jekk pazjent jinsa jiehu doża ta' Viread fi żmien 12-il siegħa mill-hin li fih tittiehed is-soltu, il-pazjent għandu jiehu Viread mal-ikel kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jiehu doża ta' Viread b'iktar minn 12-il siegħa u jkun kważi wasal il-hin għad-doża li jmiss, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ħa Viread, għandha tittiehed pillola oħra. Jekk il-pazjent jirremetti iktar minn siegħa wara li jkun ħa Viread, m'hemmx bżonn jiehu doża oħra.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża m'huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Jekk Viread 204 mg pilloli miksija b'rita jitwaqqaf f'pazjenti infettati bil-virus tal-HIV kif ukoll bl-epatite B (HBV), dawn il-pazjenti għandhom ikunu immonitorjati mill-qrib għal evidenza jekk l-epatite tmur għall-aġar (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil fi tfal infettati bl-HIV-1 jew tfal b'epatite B kronika li għandhom inqas minn sentejn għandhom ma' ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli Viread 204 mg miksija b'rita għandhom jittieħdu darba kuljum, mill-halq mal-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

L-ittestjar għall-antikorpi tal-HIV għandu jkun offrut lill-pazjenti kollha infettati bl-HBV qabel ma tinbeda t-terapija b'tenofovir disoproxil (ara hawn taħt *Koinfezzjoni bl-HIV-1 u l-epatite B*).

Epatite B

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li tenofovir disoproxil ma' kienx ippruvat li jipprevjeni r-riskju ta' trażmissjoni ta' HBV lil haddiehor permezz ta' kuntatt sesswali jew kontaminazzjoni tad-demm. Għandhom jibqgħu jittieħdu prekawzjonijiet adegwati.

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

- Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide.
- Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil.
- L-ġhoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara Sezzjoni 4.5).

Terapija tripla ma' nukleosides/nukleotides

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' falliment viroloġiku, u ta' rezistenza li titfaċċa, li sehhew it-tnejn li huma fi stadju bikri f'pazjenti bl-HIV, meta tenofovir disoproxil ngħata flimkien ma' lamivudine u abacavir, kif ukoll ma' lamivudine u didanosine bħala kors ta' ġhoti ta' darba kuljum.

Effetti renali u fuq l-għadam fil-popolazzjoni adulta

Effetti renali

Tenofovir huwa eliminat prinċipalment mill-kliwi. Kollass renali, indeboliment renali, krejatinina għolja, ipofosfatimja u tubulopatija prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi) kienu rrapportati bl-użu ta' tenofovir disoproxil fl-użu kliniku (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment renali

Is-sigurtà renali b'tenofovir kienet studjata biss b'mod limitat ħafna f'pazjenti adulti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi (tneħħija tal-krejatinina < 80 ml/min).

Effetti fuq l-għadam

Anormalitajiet fl-għadam bħal osteomalaċja li jistgħu jidhru bħala wġiġħ persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li b'mod mhux frekwenti jistgħu jikkontribwixxu għal ksur jistgħu jkunu assoċjati ma' tubulopatija renali prossimali kkaġunata minn tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8).

Gie osservat tnaqqis fid-densità minerali tal-ghadam (BMD, bone mineral density) b'tenofovir disoproxil fi provi kliniċi kkontrollati randomised li damu sa 144 ġimgha f'pazjenti infettati bl-HIV jew bl-HBV (ara sezzjoni 4.8 u 5.1). Dan it-tnaqqis fil-BMD ġeneralment tjeib wara t-twaqqif tat-trattament.

Fi studji oħrajn (prospettivi u cross-sectional), l-aktar tnaqqis evidenti fil-BMD gie osservat f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil b'ħala parti minn kors li fih impeditur ta' protease msaħħah.

B'mod globali, minħabba l-anormalitajiet fl-ghadam assoċjati ma' tenofovir disoproxil u l-limitazzjonijiet ta' data fit-tul dwar l-impatt ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-ghadam u r-riskju ta' ksur, korsijiet alternattivi ta' trattament għandhom jiġu kkunsidrati għal pazjenti b'osteoporozżi jew b'passat mediku ta' ksur tal-ghadam.

Jekk ikun hemm suspett jew jinstabu anormalitajiet fl-ghadam, għandha tinkiseb konsultazzjoni xierqa.

Effetti renali u fuq l-ghadam fil-popolazzjoni pedjatrika

Hemm incertezzżi dwar it-tossicittà fl-ghadam u fil-kliewi assoċjati mal-effetti fit-tul. Flimkien ma' dan, ir-riversibbiltà ta' tossicittà renali ma tistax tiġi aċċertata b'mod sħiħ. Għalhekk, metodologġja multidixxiplinarja hi rakkomandata biex wiehed jiżen b'mod adegwat fuq bażi individwali, il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju tat-trattament, biex jiġi deċiż il-monitoraġġ xieraq waqt it-trattament (li jinkludi deċiżjoni għat-twaqqif tat-trattament) u l-konsiderazzjoni tal-ħtieġa ta' supplimentazzjoni.

Effetti renali

Reazzjonijiet avversi renali konsistenti ma' tubulopatija renali prossimali ġew irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 li għandhom minn sentejn sa < 12-il sena fi studju kliniku GS-US-104-0352 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Monitoraġġ renali

Hu rakkomandat li l-funzjoni renali (tneħħija tal-kreatinina u phosphate fis-serum) tkun evalwata fil-pazjenti kollha qabel ma tinbeda t-terapija b'tenofovir disoproxil u li tkun wkoll immonitorjata wara ġimagħtejn sa erba' ġimghat ta' trattament, wara tliet xhur ta' trattament u wara kull tlieta sa sitt xhur ta' trattament wara dak il-perjodu f'pazjenti mingħajr fatturi ta' riskju renali. F'pazjenti li qegħdin f'riskju għal indeboliment renali, monitoraġġ iktar frekwenti tal-funzjoni renali hu meħtieġ.

Immaniġġjar renali

Jekk il-phosphate fis-serum huwa kkonfermat li hu < 3.0 mg/dl (0.96 mmol/l) fi kwalunkwe pazjent pedjatriku li jkun qed jirċievi tenofovir disoproxil, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgha, inkluż il-kejl tal-koncentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm, tal-potassium fid-demm u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Jekk ikun hemm suspett jew jinstabu xi anormalitajiet fil-kliewi, għandha tinkiseb konsultazzjoni ma' nefrologist biex tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil. L-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata.

L-ġhoti flimkien u riskju ta' tossicittà renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' jew fi żmien qasir minn meta jkun ittieħed prodott mediċinali nefrotossiku (eż. aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin-2) għandu jiġi evitat. Jekk l-użu konkomitanti ta' tenofovir disoproxil u ta' sustanzi nefrotossiki ma jistax jkun evitat, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata ta' kull ġimgha.

Każijiet ta' kollass tal-kliewi akuta wara l-bidu ta' doża għolja jew mediċini multipli anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs) ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil, u b'fatturi ta' riskju għal disfunzjoni renali. Jekk tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' NSAID, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata b'mod adegwat.

Riskju oghla ta' indeboliment renali ġie rappuratat f'pazjenti li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil flimkien ma' impeditur ta' protease msahha b'ritonavir jew cobicistat. Monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu mehtieg f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.5). F'pazjenti b'fatturi ta' riskju renali, l-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' impeditur ta' protease msahha għandu jiġi evalwat b'attenzjoni.

Tenofovir disoproxil ma ġiex klinikament evalwat f'pazjenti li kienu qed jirċievu prodotti mediċinali li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, li jinkludi t-trasportatur enajoniku organiku uman (hOAT) tal-proteini tat-trasport 1 u 3 jew MRP 4 (eż. cidofovir, prodott mediċinali nefrotossiku magħruf). Dawn il-proteini tat-trasportatur renali jistgħu jkunu responsabbli għas-sekrezzjoni tubulari u parzjalment, għall-eliminazzjoni ta' tenofovir u cidofovir mill-kliwi. Għalhekk, il-farmakokinetiċi ta' dawn il-prodotti mediċinali, li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, li jinkludu l-proteini tat-trasport hOAT 1 u 3 jew MRP 4, jistgħu jkunu mibdula jekk ikunu mogħtija flimkien. Sakemm ma jkunx neċessarju b'mod ċar, l-użu konkomitanti ta' dawn il-prodotti mediċinali li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, mhux irrakkomandat, iżda jekk dan l-użu ma jistax ikun evitat, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata kull ġimgħa (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwix rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2). Tenofovir disoproxil m'għandux jinbeda f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali u għandu jitwaqqaf f'pazjenti pedjatriċi li jiżviluppaw indeboliment renali matul it-terapija b'tenofovir disoproxil.

Effetti fuq l-għadam

Viread jista' jikkawża tnaqqis fil-BMD. L-effetti tat-tibdil fil-BMD assoċjat ma' tenofovir disoproxil fuq is-saħha tal-għadam fit-tul u r-riskju futur ta' ksur mhumix ċerti (ara sezzjoni 5.1).

Jekk jinstabu jew ikun hemm suspett ta' xi anormalitajiet fl-għadam f'pazjenti pedjatriċi, konsultazzjoni xierqa għandha tinkiseb ma' endokrinologu u/jew nefrologu.

Mard tal-fwied

Tenofovir u tenofovir disoproxil ma jiġux metabolizzati minn enzimi tal-fwied. Twettaq studju farmakokinetiku f'pazjenti adulti mhux infettati bl-HIV bi gradi varji ta' indeboliment tal-fwied. Ma ġie osservat l-ebda tibdil farmakokinetiku sinifikanti f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Tahrix tal-epatite

Tahrix waqt it-trattament: Tahrix spontanju tal-epatite B kronika huwa relattivament komuni u kkaratterizzat minn żidiet temporanji fl-ALT tas-serum. Wara li tinbeda terapija antivirali, l-ALT tas-serum jista' jiżdied f'xi pazjenti (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti b'mard kumpensat tal-fwied, dawn iż-żidiet fl-ALT tas-serum ġeneralment ma jkunux akkompanjati minn żieda fil-konċentrazzjonijiet tal-bilirubina fis-serum jew dikumpensazzjoni epatika. Pazjenti b'ċirrozi jistgħu jkunu f'riskju oghla ta' dikumpensazzjoni epatika wara tahrix tal-epatite, u għalhekk għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija.

Tahrix wara t-twaqqif tat-trattament: Tahrix akut tal-epatite kien irrappurtat ukoll f'pazjenti li kienu waqqfu t-terapija kontra l-epatite B. Tahrix wara t-trattament normalment kien assoċjat ma' żieda fid-DNA tal-HBV, u fil-maġġoranza tagħha dehret li hija awto limitata. Madankollu, kien irrappurtat tahrix sever, li jinkludi fatalitajiet. Il-funzjoni epatika għandha tiġi mmonitorjata, f'intervalli ripetuti, b'eżaminazzjonijiet kliniċi u tal-laboratorju għal mill-inqas 6 xhur wara t-twaqqif tat-terapija kontra l-epatite B. Jekk ikun xieraq, it-tkomplija mill-ġdid tat-terapija kontra l-epatite B tista' tkun mehtieġa. F'pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwix rakkomandat, għax it-tahrix tal-epatite wara t-trattament jista' jwassal għal dikumpensazzjoni epatika.

Mard tal-fwied li jmur għall-agħar huwa serju b'mod speċjali, u xi kultant ikun fatali f'pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied.

Koinfezzjoni bl-epatite Ċ jew D: M'hemm l-ebda data dwar l-effikaċja ta' tenofovir f'pazjenti koinfettati bil-virus tal-epatite Ċ jew D.

*Koinfezzjoni bl-HIV-1 u l-epatite B: Minhabba r-riskju ta' żvilupp ta' reżistenza mill-HIV, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss bħala parti minn kors antiretrovirali xieraq ikkombinat f'pazjenti koinfettati bl-HIV/HBV. Pazjenti li diġà jbatu minn disfunzjoni tal-fwied, li tinkludi epatite kronika attiva, għandhom żieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata (CART) u jehtieġ li jiġu monitorjati skond il-prattika normali. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard tal-fwied qed imur għall-agħar f'pazjenti bħal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-ttrattament għandhom ikunu kkunsidrati. Madankollu, wiehed għandu jinnota li żidiet fl-ALT jistgħu jkunu parti mit-tneħħija tal-HBV matul terapija b'tenofovir, ara hawn fuq *Tahrix tal-epatite*.*

Użu ma' ċerti sustanzi antivirali kontra l-virus tal-epatite Ċ

L-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil ma' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ġie muri li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma, speċjalment meta jintuża flimkien ma' kors għall-HIV li fih tenofovir disoproxil u potenzjatur farmakokinetiku (ritonavir jew cobicistat). Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fl-ambjent ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmakokinetiku għadha ma' ġietx stabbilita. Ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mal-ghoti fl-istess hin ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ma' tenofovir disoproxil mogħti flimkien ma' impeditur tal-protease tal-HIV imsaħħaħ (eż. atazanavir jew darunavir) għandhom jiġu kkunsidrati, b'mod partikolari f'pazjenti b'riskju miżjud ta' disfunzjoni renali. Pazjenti li rċievu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir fl-istess hin ma' tenofovir disoproxil u impeditur tal-protease tal-HIV imsaħħaħ għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demmm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effetti tat-ttrattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demmm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-ttrattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Disfunzjoni tal-mitokondrija wara esponiment in utero

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti t-ttrattament b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrapportati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtropenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li deheru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija esposta fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikolari riżultati newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trażmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tar-riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali tista' ssehh u tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati matul l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip

Pneumocystis jirovecii. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u t-trattament jinbeda meta meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li tkun ġejja minn hafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' l-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oġġla tal-piż tal-ġisem), kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jiehdu parir mediku jekk ikollhom uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

Eċċipjenti

Viread 204 mg pilloli miksija b'rita fihom lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Ibbażat fuq riżultati ta' esperimenti *in vitro* u r-rotta ta' l-eliminazzjoni magħrufa ta' tenofovir, il-potenzjal għall-interazzjonijiet medjata minn CYP450 li tinvolvi tenofovir ma' prodotti mediċinali oħra hija baxxa.

L-użu fl-istess hin mhuwiex rakkomandat

Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide.

Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil.

Didanosine

L-ġotti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 1).

Prodotti mediċinali eliminati mill-kliwi

Minhabba li tenofovir hu primarjament eliminat mill-kliwi, l-ġotti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliwi jew jikkompetu għas-sekrezzjoni tubulari attiva permezz tal-proteini tat-trasport hOAT 1, hOAT 3 jew MRP 4 (eż. cidofovir) jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet fis-serum ta' tenofovir u/jew il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien.

L-użu ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' jew fi żmien qasir minn meta jkun ittiegħ prodott mediċinali nefrotossiku għandu jiġi evitat. Xi eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin-2 (ara sezzjoni 4.4).

Billi tacrolimus jista' jaffettwa l-funzjoni renali, monitoraġġ mill-qrib tad-doża hu rakkomandat meta jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil.

Interazzjonijiet ohra

Interazzjonijiet bejn tenofovir disoproxil u prodotti mediċinali ohrajnhuma elenkati fit-Tabella 1 hawn taht (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”, darbtejn kuljum b'“b.i.d.” u darba kuljum bi “q.d.”).

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn tenofovir disoproxil u prodotti mediċinali ohrajn

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Impedituri ta' protease		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: L-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: L-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
NRTIs		
Didanosine	L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jirriżulta f'żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistemiku għad-didanosine.	Mhux rakkomandat li tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' didanosine (ara sezzjoni 4.4). Żieda fl-esponiment sistemiku għal didanosine tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine. B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika li kultant kienu fatali. L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-għadd ta' ċelluli CD4, possibbilment minhabba interazzjoni intraċellulari li żżid didanosine fosforilat (jiġifieri attiv). Dożaġġ imnaqqas ta' 250 mg didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' rapporti ta' rati għoljin ta' falliment viroloġiku f'diversi kumbinazzjonijiet li kienu ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sustanzi antivirali tal-virus tal-Epatite Ċ		
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_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma għetx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 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_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahha reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 41% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u lopinavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahha reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 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_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' efavirenz huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir. Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' korsijiet li fihom efavirenz mhux rakkomandat.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahha reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi wżata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.

¹ Dejta ġġenerata minn dożaġġ simultanju b'ledipasvir/sofosbuvir. Ghoti mqassam (f'intervalli ta' 12-il siegħa) ipprova riżultati simili.

² Il-metabolit predominanti ta' sofosbuvir fiċ-ċirkolazzjoni.

³ Studju mwettaq b'voxilaprevir 100 mg addizzjonali sabiex jinkisbu l-esponimenti għal voxilaprevir mistennija f'pazjenti infettati b'HCV.

Studji li saru bi prodotti mediċinali oħra

Ma kien hemm l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil ingħata flimkien ma' emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (imsaħħaħ b'ritonavir), methadone, ribavirin, rifampicin, tacrolimus, jew il-kontraċettiv ormonali norgestimate/ethinyl oestradiol.

Tenofovir disoproxil għandu jittiehed mal-ikel, għax dan isaħħaħ il-biodisponibilità ta' tenofovir (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (iktar min 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid assoċjati ma' tenofovir disoproxil. Studji f'annimali ma urewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' tenofovir disoproxil jista' jkun ikkonsidrat waqt it-tqala, jekk hemm il-bżonn għalih.

Fil-letteratura, l-esponiment għal tenofovir disoproxil fit-tielet trimestru tat-tqala ntweraw li jnaqqas ir-riskju ta' trażmissjoni ta' HBV mill-omm għat-tarbija jekk tenofovir disoproxil jingħata lil ommijiet, flimkien ma' globulina immuni tal-epatite B u tilqima tal-epatite B fit-trabi.

Fi tliet provi kliniċi kkontrollati, total ta' 327 mara tqila b'infezzjoni kronika ta' HBV ingħataw tenofovir disoproxil (245 mg) darba kuljum mill-ġimgħa 28 sal-ġimgħa 32 tat-tqala sa minn xahar sa xahrejn wara l-ħlas; in-nisa u t-trabi tagħhom ġew segwiti sa 12-il xahar wara t-twelid. Minn din id-data ma ħareġ l-ebda sinjal ta' sigurtà.

Treddiġh

Ġeneralment, jekk it-tarbijja tat-twelid tkun immaniġġjata b'mod adegwat għall-prevenzjoni tal-epatite B mat-twelid, omm bl-epatite B tista' tredda' lit-tarbijja tagħha.

Tenofovir huwa eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi hafna u l-esponiment tat-trabi mill-halib tas-sider huwa kkunsidrat żgħir hafna. Għalkemm id-*data* fit-tul hija limitata, ma għet irrappurtata l-ebda reazzjoni avversa fi trabi mreda', u ommijiet infettati bl-HBV li jużaw tenofovir disoproxil jistgħu jreddgħu.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbijja, huwa rakkomandat li ommijiet li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

Hemm dejta klinika limitata dwar l-effett ta' tenofovir disoproxil fuq il-fertilità. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena fuq il-fertilità minn tenofovir disoproxil.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li l-isturdament kien irrappurtat waqt it-trattament b'tenofovir disoproxil.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

HIV-1 u epatite B: F'pazjenti li jkunu qed jirċievu tenofovir disoproxil, avvenimenti rari ta' indeboliment renali, kollass renali u avvenimenti mhux komuni ta' tubulopatija renali prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi), li xi kultant wasslu għal anormalitajiet fl-għadam (li b'mod mhux frekwenti jikkontribwixxu għal ksur) kienu rrappurtati. Monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat għal pazjenti li jkunu qed jirċievu Viread (ara sezzjoni 4.4).

HIV-1: Madwar terz tal-pazjenti jistgħu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi wara t-trattament b'tenofovir disoproxil meta mogħti ma' mediċini antiretrovirali oħra. Dawn ir-reazzjonijiet is-soltu huma effetti gastro-intestinali minn ħfief sa moderati. Madwar 1% tal-pazjenti adulti li ħadu t-trattament b'tenofovir disoproxil ma komplewx it-trattament minħabba l-effetti gastro-intestinali.

Epatite B: Madwar kwart tal-pazjenti jistgħu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi wara t-trattament b'tenofovir disoproxil, li l-biċċa l-kbira tagħhom ikunu ħfief. Fi provi kliniċi li saru fuq pazjenti infettati bl-HBV, l-iktar reazzjoni avversa għal tenofovir disoproxil li seħħet b'mod frekwenti kienet tqalligh (5.4%).

Tahrix akut tal-epatite kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu t-trattament kif ukoll f'pazjenti li waqqfu t-terapija kontra l-epatite B (ara sezzjoni 4.4).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

L-istima ta' reazzjonijiet avversi għal tenofovir disoproxil hi bbażata fuq dejta dwar is-sigurtà minn esperjenza minn studji kliniċi u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi kollha huma ppreżentati f'Tabella 2.

Studji kliniċi dwar l-HIV-1: L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studju kliniku dwar HIV-1 hija bbażata fuq l-esperjenza miksuba f'żewġ studji f'653 pazjent adulti esperjenzati bit-trattament li rċievu trattament b'tenofovir disoproxil (n = 443) jew placebo (n = 210) ikkombinati ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra għal 24 ġimgħa u ukoll fi studju komparattiv double-blind ikkontrollat li fih 600 pazjent adulti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel, irċievu it-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil (n = 299) jew stavudine (n = 301) ikkombinati ma' lamivudine u efavirenz għal 144 ġimgħa.

Studji kliniċi dwar l-epatite B: L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn *data* minn studju kliniku dwar l-HBV hija primarjament ibbażata fuq l-esperjenza f'żewġ studji komparattivi, double-blind u kkontrollati li fihom 641 pazjent adult b'epatite B kronika u mard kumpensat tal-fwied li rċiewu trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kuljum (n = 426) jew adefovir dipivoxil 10 mg kuljum (n = 215) għal 48 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati bit-tkomplija tat-trattament għal 384 ġimgħa kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta' tenofovir disoproxil. Wara tnaqqis inizjali ta' madwar -4.9 ml/min (bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft Gault) jew -3.9 ml/min/1.73 m² (bl-użu tal-ekwazzjoni tal-modifikazzjoni tad-dieta f'mard renali [MDRD, modification of diet in renal disease]) wara l-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament, ir-rata ta' tnaqqis annwali wara l-linja bażi tal-funzjoni renali rrappurtata f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil kienet ta' -1.41 ml/min kull sena (bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft Gault) u -0.74 ml/min/1.73 m² kull sena (bl-użu tal-ekwazzjoni MDRD).

Pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied: Il-profil tas-sigurtà ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied kien evalwat fi studju (GS-US-174-0108) double blind, ikkontrollat b'mod attiv li fih il-pazjenti adulti rċiewu trattament b'tenofovir disoproxil (n = 45) jew emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (n = 45) jew entecavir (n = 22) għal 48 ġimgħa.

Fil-fergħa tat-trattament b'tenofovir disoproxil, 7% tal-pazjenti waqqfu t-trattament minhabba avveniment avvers; 9% tal-pazjenti kellhom żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl sa ġimgħa 48; ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti bejn il-fergħat ikkombinati tal-istudju b'tenofovir u l-fergħa tal-istudju b'entecavir. Wara 168 ġimgħa, 16% (7/45) tal-grupp ta' tenofovir disoproxil, 4% (2/45) tal-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil, u 14% (3/22) tal-grupp ta' entecavir esperjenzaw nuqqas ta' tollerabilità. Tlettax fil-mija (6/45) tal-grupp ta' tenofovir disoproxil, 13% (6/45) tal-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil, u 9% (2/22) tal-grupp ta' entecavir kellhom żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl.

F'ġimgħa 168, f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied, ir-rata ta' mewt kienet ta' 13% (6/45) fil-grupp ta' tenofovir disoproxil, 11% (5/45) fil-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil u 14% (3/22) fil-grupp ta' entecavir. Ir-rata ta' karċinoma epatoċellulari kienet ta' 18% (8/45) fil-grupp ta' tenofovir disoproxil, 7% (3/45) fil-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil u 9% (2/22) fil-grupp ta' entecavir.

Individwi b'punteġġ ta' CPT għoli fil-linja bażi kienu f'riskju ogħla li jiżviluppaw avvenimenti avversi serji (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'epatite B kronika reżistenti għal lamivudine: L-ebda reazzjoni avversa ġdida għal tenofovir disoproxil ma kienet identifikata minn studju randomised u double-blind (GS-US-174-0121) li fih 280 pazjent reżistenti għal lamivudine rċiewu trattament b'tenofovir disoproxil (n = 141) jew emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 139) għal 240 ġimgħa.

Ir-reazzjonijiet avversi b'raba suspetta (almenu possibbli) mat-trattament huma elenkati hawn taħt skond il-klassi ta' sistema ta' l-organi fil-ġisem u skond il-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Il-frekwenza hija deskritta bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$) jew rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$).

Tabella 2: Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil bbażat fuq studju kliniku u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Frekwenza	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	
Komuni hafna:	ipofosfatimja ¹
Mhux komuni:	ipokalmimja ¹
Rari:	aċidożi lattika
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni hafna:	sturdament

Frekwenza	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	
Komuni ħafna:	dijarrea, rimettar, tqalligh
Komuni:	gass fl-istonku
Mhux komuni:	pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	
Komuni:	żieda fit-transaminases
Rari:	stejatożi epatika, epatite
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	
Komuni ħafna:	raxx
Rari:	anġjoedema
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnetivi:</i>	
Komuni:	tnaqqis fid-densità minerali tal-ġhadam ³
Mhux komuni:	rabdomijolosi ¹ , dġhufija fil-muskoli ¹
Rari:	osteomalaċja (li tidher b'ħala wġiġħ fl-ġhadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) ^{1,2} , majopatija ¹
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria:</i>	
Mhux komuni:	żieda fil-krejinina, tubulopatija renali prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi)
Rari:	kollass tal-kliwi akut, kollass tal-kliwi, nekrozi tubulari akuta, nefrite (li tinkludi nefrite interstizzjali akuta) ² , dijabete <i>insipidus</i> nefroġenika
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Komuni ħafna:	astenja

¹ Din ir-reazzjoni avversa tista' ssehh b'ħala konsegwenza ta' tubulopatija renali prossimali. Mhijiex ikkunsidrata li hi assoċjata b'mod kawżali ma' tenofovir disoproxil fl-assenza ta' din il-kundizzjoni.

² Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq iżda mhux osservata fi studji kliniċi kkontrollati randomised jew il-programm ta' aċċess imkabbar ta' tenofovir disoproxil. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stmata mill-kalkulazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal tenofovir disoproxil fi studji kliniċi kkontrollati randomised u l-programm ta' aċċess imkabbar (n = 7,319).

³ Il-frekwenza ta' din ir-reazzjoni avversa kienet stmata abbażi ta' data dwar is-sigurtà dderivata minn studji kliniċi differenti b'TDF f'pazjenti infettati bl-HBV. Ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

HIV-1 u epatite B:

Indeboliment renali

Billi Viread jista' jikkawża ħsara renali, il-monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 *Sommarju tal-profil tas-sigurtà*). Tubulopatija renali prossimali ġeneralment fieqet jew marret għall-aħjar wara t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Madankollu, f'xi pazjenti, tnaqqis fit-tneħħija tal-krejinina m'għaddietx kompletament minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Pazjenti f'riskju ta' indeboliment renali (b'ħal pazjenti b'fatturi ta' riskju renali fil-linja bażi, mard ta' l-HIV li jkun fi stadju avvanzat, jew pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali nefrotossici fl-istess ħin) għandhom riskju akbar li jkollhom irkupru mhux komplet tal-funzjoni renali minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Aċidożi lattika

Kienet rappurtata każijiet ta' aċidożi lattika b'tenofovir disoproxil waħdu jew flimkien ma' antiretrovirali oħra. Pazjenti li għandhom fatturi li jippredisponu b'ħal pazjenti b'marda mhux kumpensata tal-fwied, jew pazjenti li jirċievu mediċini fl-istess waqt magħrufa li jikkawżaw aċidożi lattika huma f'riskju akbar li jkollhom aċidożi lattika severa waqt trattament b'tenofovir disoproxil, inklużi riżultati fatali.

HIV-1:

Parametri metaboliċi

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demem jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu tar-riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi

Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan il-mard mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Epatite B:

Tahrix tal-epatite waqt it-trattament

Fi studji fuq pazjenti li qatt ma nġataw nukleosides, židiet tal-ALT waqt it-trattament ta' > 10 darbiet iżjed mill-ULN (limitu ta' fuq tan-normal) u iktar mid-doppju tal-linja bażi sehhew fi 2.6% tal-pazjenti li kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil. Židiet tal-ALT kellhom medjan ta' hin biex jibdedu ta' 8 ġimgħat, fiequ mat-tkomplija tat-trattament, u, fil-maġġoranza tal-każijiet, kienu assoċjati ma' tnaqqis ta' $\geq 2 \log_{10}$ kopji/ml fl-ammont virali preżenti qabel jew fl-istess hin maż-zieda fl-ALT. Il-monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni epatika hu rakkomandat matul it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Tahrix tal-epatite wara t-twaqqif tat-trattament

F'pazjenti infettati bl-HBV, evidenza klinika u mil-laboratorju ta' tahrix tal-epatite sehhiet wara t-twaqqif tat-terapija għall-HBV (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1:

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq żewġ studji randomised (studji GS-US-104-0321 u GS-US-104-0352) f'184 pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 (minn età ta' sentejn sa < 18-il sena) li rċewew it-trattament b'tenofovir disoproxil (n = 93) jew bil-placebo/komparatur attiv (n = 91) flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra għal 48 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċewew trattament b'tenofovir disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjoni 4.8 *Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi* u 5.1).

Tnaqqis fil-BMD ġie rrappurtat f'pazjenti pedjatriċi. F'adolesxenti infettati b'HIV-1, il-punteggi Ż tal-BMD osservati f'individwi li rċewew tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċewew placebo. Fi tfal infettati b'HIV-1, il-punteggi Ż tal-BMD osservati f'individwi li qalbu għal tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li baqgħu fuq il-kors tagħhom li kien fih stavudine jew zidovudine (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Fi studju GS-US-104-0352, 8 minn 89 pazjent pedjatriku (9.0%) esposti għal tenofovir disoproxil (esponiment medjan ta' tenofovir disoproxil ta' 331 ġimgħa) waqqfu l-mediċina tal-istudju minhabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali tal-kliwi, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil. Seba' pazjenti kellhom rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata (GFR) b'valuri bejn 70 u 90 mL/min/1.73 m². Fosthom, 3 pazjenti kellhom tnaqqis klinikament sinifikanti fil-GFR stmat li marret għall-aħjar wara li twaqqaf tenofovir disoproxil.

Epatite B kronika

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq studju randomised wieħed (Studju GS-US-174-0115) f'106 pazjenti adolesxenti (b'età minn 12 sa < 18-il sena) b'epatite B kronika li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) jew placebo (n = 54) għal 72 ġimgħa u fuq studju randomised ieħor (studju GS-US-174-0144) f'89 pazjent b'epatite B kronika (b'età minn sentejn sa < 12-il sena) li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil (n = 60) jew placebo (n = 29) għal 48 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċewew it-trattament b'tenofovir

disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.8 *Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi* u 5.1).

Tnaqqis fil-BMD gie osservat f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HBV b'età minn sentejn sa < 18-il sena. Il-punteggi Ż tal-BMD osservati f'individwi li rċievew tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċievew placebo (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Popolazzjoni(jiet) speċjali oħrajn

Pazjenti b'indeboliment renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Epatite li tmur għall-aġħar wara l-waqfien tat-trattament

F'pazjenti infettati bl-HIV u li huma infettati wkoll bl-HBV, sehhet evidenza klinika u tal-laboratorju tal-epatite wara l-waqfien ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.**

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Jekk isehh każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3), u t-trattament ta' appoġġ regolari għandu jingħata kif meħtieġ.

Immanigġjar

Tenofovir jista' jitneħħa permezz ta' dijalizi tad-demmi; it-tneħħija b'dijalizi tad-demmi medjana ta' tenofovir hi ta' 134 ml/min. Mhux magħruf jekk tenofovir jistax jitneħħa permezz ta' dijalizi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; impedituri ta' nukleoside u nukleotide reverse transcriptase, Kodiċi ATC: J05AF07

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Tenofovir disoproxil fumarate huwa sustanza ta' fumarate tal-prodroga tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil huwa assorbit u mibdul għas-sustanza attiva tenofovir, li hija analoga ta' nukleoside monophosphate (nukleotide). Imbagħad tenofovir jinbidel għall-metabolit attiv, tenofovir diphosphate, terminatur tal-katina obligate, permezz ta' enzimi ċellulari espressi b'mod konstitutiv. Il-ħin biex il-livell ta' tenofovir diphosphate jonqos bin-nofs huwa ta' 10 sigħat ġewwa ċ-ċellula f'celluli mononukleari tad-demmi periferali (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) attivati u 50 siegħa f'dawk li qed jistrieħu. Tenofovir diphosphate jinibixxi l-polimerases tar-reverse transcriptase tal-HIV-1 u l-polymerase tal-HBV permezz ta' kompetizzjoni diretta li tehel mas-sottostrat naturali tad-deoxyribonukleotide u, wara l-inkorporazzjoni ġod-DNA, permezz tat-terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Tenofovir diphosphate huwa impeditur dgħajef tal-polimerases ċellulari α , β , u γ . F'konċentrazzjonijiet sa 300 $\mu\text{mol/l}$, tenofovir ma wera l-ebda effett fuq is-sintesi mitokondrijali tad-DNA jew fuq il-produzzjoni ta' l-aċidu lattiku f'assay *in vitro*.

Dejta dwar l-HIV

Attività antivirali HIV in vitro: Il-konċentrazzjoni ta' tenofovir meħtieġa għall-inibizzjoni ta' 50% (EC₅₀) ta' l-istrejn naturali mrobbi fil-laboratorju HIV-1_{IIIB} huwa 1-6 μmol/l f'razza ta' ċelluli tal-limfojde u 1.1 μmol/l kontra HIV-1 primarja sottotip B iżolati f'PBMCs. Tenofovir huwa ukoll attiv kontra s-sottotipi A, Ċ, D, E, F, Ġ, u O ta' HIV-1 u kontra HIV_{BaL} f'ċelluli makrofagi/monocistiċi primarji. Tenofovir juri attività *in vitro* kontra HIV-2, b'EC₅₀ ta' 4.9 μmol/l f'ċelluli MT-4.

Reżistenza: Strejns ta' HIV-1 bi tnaqqis fis-sensittività għal tenofovir u b'mutazzjoni K65R f'reverse transcriptase intaġħzlu *in vitro* u f'xi pazjenti (ara Effikaċja klinika u sigurtà). Tenofovir disoproxil għandu jkun evitat f'pazjenti li mhux l-ewwel darba li ngħataw sustanzi antiretrovirali bi strejns bil-mutazzjoni K65R (ara sezzjoni 4.4). Barra minn hekk, sostituzzjoni K70E f'HIV-1 reverse transcriptase intgħazlet minn tenofovir u tirriżulta fis-sensittività mnaqqsa ta' livell baxx għal tenofovir.

Studji kliniċi fuq pazjenti esperjenzati bit-trattament evalwaw l-attività kontra l-HIV ta' tenofovir disoproxil 245 mg kontra strejns ta' HIV-1 b'reżistenza għal impedituri ta' nukleoside. Ir-riżultati jindikaw li pazjenti li l-marda tal-HIV tagħhom kellha 3 jew aktar mutazzjonijiet assoċjati ma' l-analogi ta' thymidine (TAMs) li kienu jinkludu l-mutazzjoni M41L jew L210W reverse transcriptase wrew tnaqqis fir-respons għat-terapija ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effetti ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1 esperjenzati bit-trattament u pazjenti li qatt ma kienu ħadu terapija qabel gew ippruvati fi provi fuq medda ta' 48 ġimgha u 144 ġimgha rispettivament.

Fl-istudju GS-99-907, 550 pazjenti adulti esperjenzati bit-trattament kienu ttrattati bi placebo jew 245 mg tenofovir disoproxil għal 24 ġimgha. Il-medja bażi ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4 kien ta' 427 ċelluli/mm³, il-medja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 3.4 log₁₀ kopja/ml (78% tal-pazjenti kellhom ammont ta' viri ta' < 5,000 kopja/ml) u d-dewmien medju tat-trattament għal HIV mogħti qabel kien ta' 5.4 snin. L-analiżi ġenotipika bażi ta' HIV iżolati minn 253 pazjenti wriet li 94% tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet reżistenti għal HIV-1 assoċjat ma' l-impedituri ta' nukleoside reverse transcriptase, 58% kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' l-impedituri ta' protease u 48% kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' l-impedituri ta' non-nukleoside reverse transcriptase.

F'Ġimgha 24, il-bidla medja imkejla fuq ħin bil-linja bażi f'log₁₀ livelli ta' plazma HIV-1 RNA (DAVG₂₄) kienet ta' -0.03 log₁₀ kopja/ml u ta' -0.61 log₁₀ kopja/ml għall-placebo u reċipjenti ta' 245 mg tenofovir disoproxil (p < 0.0001). Differenza sinifikanti fl-istatistika favur 245 mg tenofovir disoproxil dehret fil-bidla medja imkejla fuq ħin minn linja bażi f'Ġimgha 24 (DAVG₂₄) għall-għadd ta' CD4 (+13 ċelluli/mm³ għal 245 mg tenofovir disoproxil kontra -11 ċelluli/mm³ għall-placebo, valur p = 0.0008). Ir-reazzjoni antivirali għal tenofovir disoproxil kienet tajba tul it-48 ġimgha (DAVG₄₈ kien ta' -0.57 log₁₀ kopja/ml, il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt 400 jew 50 kopja/ml kien ta' 41% u 18% rispettivament). Tmien pazjenti (2%) li ħadu t-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil 245 mg żviluppaw il-mutazzjoni K65R matul l-ewwel 48 ġimgha.

Il-fażi ta' l-istudju GS-99-903 ikkontrollat b'mod attiv li sar matul 144 ġimgha u double-blind evalwa l-effiċjenza u s-sigurtà ta' 245 mg tenofovir disoproxil kontra stavudine meta użat f'kombinazzjoni ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1, li qatt ma ħadu terapija antiretrovirali. Il-medja tal-linja bażi ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4 kien ta' 279 ċellula/mm³, il-medja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 4.91 log₁₀ kopja/ml, 19% tal-pazjenti kellhom infezzjoni sintomatika ta' HIV-1 u 18% kellhom AIDS. Il-pazjenti kienu mqassmin skond il-linja bażi HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4. Tlieta u erbgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom ammont ta' viri bażi ta' > 100,000 kopja/ml u 39% kellhom għadd taċ-ċelluli CD4 < 200 ċellula/ml.

B'analizi bil-ħsieb li tfejjaq (tagħrif nieqes u tibdil fit-terapija antiretrovirali (ART) hu kkunsidrat bħala falliment), il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt 1-400 kopja/ml u 1-50 kopja/ml fl-48 ġimgha ta' trattament kien ta' 80% u 76% rispettivament fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, meta mqabbel ma' 84% u 80% fil-fergħa ta' stavudine. F'144 ġimgha, il-proporzjon ta' pazjenti

b'HIV-1 RNA taht l-400 kopja/ml u l-50 kopja/ml kien ta' 71% u 68% rispettivament fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, meta mqabbel ma' 64% u 63% fil-fergħa ta' stavudine.

Il-bidla medja tal-linja bażi għal HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4 fi 48 ġimgħa ta' trattament kienu simili fiż-żewġ gruppi li ħadu t-trattament (-3.09 u -3.09 log₁₀ kopja/ml; +169 u 167 ċellula/mm³ fil-gruppi ta' 245 mg tenofovir disoproxil u stavudine, rispettivament). F'144 ġimgħa ta' trattament, il-bidla medja mil-linja bażi baqgħet simili fiż-żewġ gruppi li ħadu t-trattament (-3.07 u -3.03 log₁₀ kopja/ml; +263 u +283 ċellula/mm³ fil-gruppi ta' 245 mg tenofovir disoproxil u stavudine, rispettivament). Reazzjoni konsistenti għat-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil dehret irrISPettivament mil-linja bażi ta' HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4.

Il-mutazzjoni f'K65R seħħet f'percentwal kemmxejn oghla ta' pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil milli fil-grupp ta' kontroll attiv (2.7% kontra 0.7%). Reżistenza għal efavirenz jew lamivudine jew seħħet qabel jew fl-istess hin ma' l-iżvilupp ta' K65R fil-każijiet kollha. Tmien pazjenti kellhom HIV li wriet K65R fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, 7 minn dawn il-każijiet seħħew matul l-ewwel 48 ġimgħa tat-trattament u l-aħħar wieħed seħħ fis-96 ġimgħa. L-ebda żvilupp ieħor ta' K65R ma kien osservat sal-144 ġimgħa. Pazjent wieħed fil-parti tal-istudju dwar tenofovir disoproxil żviluppa s-sostituzzjoni K70E fil-virus tiegħu. Miż-żewġ analiżi ġenotipici u fenotipici ma' kienx hemm evidenza ta' rotot oħra għar-reżistenza għal tenofovir.

Dejta dwar l-HBV

Attività antivirali kontra l-HBV in vitro: L-attività antivirali *in vitro* ta' tenofovir kontra l-HBV kienet evalwata fir-razza ta' ċelluli HepG2 2.2.15. Il-valuri tal-EC₅₀ għal tenofovir kienu fil-medda ta' 0.14 sa 1.5 µmol/l, b'valuri tas-CC₅₀ (50% tal-konċentrazzjoni taċ-ċitotossicità) ta' > 100 µmol/l.

Reżistenza: Ma kienu identifikati l-ebda mutazzjonijiet tal-HBV assoċjati mar-reżistenza għal tenofovir disoproxil (ara Effikaċja klinika u sigurtà). F'assaggi bbażati fuq iċ-ċelluli, strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtV173L, rtL180M, u rtM204I/V assoċjati ma' reżistenza għal lamivudine u telbivudine, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 0.7 sa 3.4 darbiet iktar minn dik tal-istrejn naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V u rtM250V assoċjati ma' reżistenza għal entecavir, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 0.6 sa 6.9 darbiet iktar minn dik tal-istrejn naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu mutazzjonijiet rtA181V u rtN236T assoċjati ma' reżistenza għal adefovir, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 2.9 sa 10 darbiet iktar minn dik tal-istrejn naturali tal-virus. Viruses li kien fihom il-mutazzjoni rtA181T baqgħu sensitivi għal tenofovir b'valuri tal-EC₅₀ li kienu 1.5 drabi iżjed minn dik tal-istrejn naturali tal-virus.

Effikaċja klinika u sigurtà

Id-dimostrazzjoni tal-benefiċċju ta' tenofovir disoproxil f'mard kumpensat u mhux kumpensat hi bbażata fuq risponsi viroloġici, bijokimiċi u seroloġici f'adulti b'epatite B kronika pożittiva għal HBeAg u negattiva għal HBeAg. Pazjenti ttrattati kienu jinkludu dawk li qatt ma kienu ħadu trattament qabel, dawk li ngħataw lamivudine, dawk li ngħataw adefovir dipivoxil u pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi. Intwera wkoll benefiċċju bbażat fuq risponsi istoloġici f'pazjenti kumpensati.

Esperjenza f'pazjenti b'mard kumpensat tal-fwied f'ġimgħa 48 (studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103)

Riżultati wara 48 ġimgħa minn żewġ studji ta' fażi 3 li kienu randomised u double-blind li qabblu tenofovir disoproxil ma' adefovir dipivoxil f'pazjenti adulti b'mard kumpensat tal-fwied huma ppreżentati f'Tabella 3 hawn taht. Studju GS-US-174-0103 twettaq fuq 266 pazjent (randomised u ttrattati) li kienu pożittivi għal HBeAg filwaqt li studju GS-US-174-0102 twettaq fuq 375 pazjent (randomised u ttrattati) li kienu negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAb.

F'dawn iż-żewġ studji, tenofovir disoproxil kien superjuri b'mod sinifikanti għal adefovir dipivoxil għall-iskop finali tal-effikaċja primarju ta' rispons shiħ (definit bħala livelli tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml u titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-aġġar il-fibrożi ta' Knodell). It-trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kien ukoll

assoċjat ma' porzjonijiet akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, meta mqabbel mat-trattament b'adefovir dipivoxil 10 mg. Iż-żewġ trattamenti pproduċew riżultati simili fir-rigward ta' rispons istoloġiku (definit bħala titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti minghajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell) f'gimgha 48 (ara Tabella 3 hawn taħt).

Fi studju GS-US-174-0103, proporzjon akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil milli fil-grupp ta' adefovir dipivoxil, kellu ALT normalizzat u kiseb telf ta' HBsAg f'gimgha 48 (ara Tabella 3 hawn taħt).

Tabella 3: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti kumpensati li kienu negattivi għal HBeAg u f'pazjenti kumpensati li kienu pożittivi għal HBeAg f'gimgha 48

	Studju 174-0102 (negattivi għal HBeAg)		Studju 174-0103 (pożittivi għal HBeAg)	
Parametru	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Rispons shih (%)^a	71*	49	67*	12
Istoloġija Rispons istoloġiku (%) ^b	72	69	74	68
Tnaqqis medjan fid-DNA tal-HBV mil-linja bażi^c (log ₁₀ kopji/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) ALT normalizzat ^d	76	77	68*	54
Seroloġija (%) Telf ta' HBeAg/ serokonverżjoni Telf ta' HBsAg/ serokonverżjoni	n/a 0/0	n/a 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

* Valur p versus adefovir dipivoxil ta' < 0.05.

^a Rispons shih definit bħala livelli tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml u titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti minghajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell.

^b Titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti minghajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell.

^c Tibdil medjan minn DNA tal-HBV fil-linja bażi sempliċiment jirrifletti d-differenza bejn id-DNA tal-HBV fil-linja bażi u l-limitu tal-osservazzjoni (LOD, limit of detection) tal-assaġġ.

^d Il-popolazzjoni użata għall-analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

n/a = mhux applikabbli.

Tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' porzjonijiet akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti b'DNA tal-HBV li ma setgħetx tkun osservata (< 169 kopja/ml [< 29 IU/ml]; il-limitu tal-kwantifikazzjoni tal-assaġġ Roche Cobas Taqman HBV), meta mqabbel ma' adefovir dipivoxil (studju GS-US-174-0102; 91%, 56% u studju GS-US-174-0103; 69%, 9%), rispettivament.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'pazjenti li fil-passat ingħataw nukleosides (n = 51) u pazjenti li qatt ma ngħataw nukleosides (n = 375) u f'pazjenti b'ALT normali (n = 21) u ALT anormali (n = 405) fil-linja bażi meta l-istudji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103 kienu kkombinati. Disgħa u erbgħin mill-51 pazjent li fil-passat ingħataw in-nukleosides, kienu ttrattati b'lamivudine fil-passat. Tlieta u sebghin fil-mija tal-pazjenti li fil-passat ingħataw in-nukleosides u 69% tal-pazjenti li qatt ma ngħataw nukleosides irnexxielhom jiksibu rispons shih għat-trattament; 90% tal-pazjenti li fil-passat ingħataw nukleosides u 88% li fil-passat qatt ma ngħataw nukleosides kisbu trażżin tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Il-pazjenti kollha b'ALT normali fil-linja bażi u 88% tal-pazjenti b'ALT anormali fil-linja bażi kisbu trażżin tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml.

Esperjenza ta' aktar minn 48 ġimgha fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103

Fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103, wara li rċivew trattament double-blind għal 48 ġimgha (tenofovir disoproxil 245 mg jew adefovir dipivoxil 10 mg), il-pazjenti inqalbu minghajr l-ebda interruzzjoni fit-trattament għal tenofovir disoproxil open label. Fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103, 77% u 61% tal-pazjenti komplew fl-istudju sa 384 ġimgha, rispettivament. F'ġimghat 96, 144, 192, 240, 288 u 384, it-trażżin virali, ir-risponsi bijokimiċi u seroloġiċi nżammu bit-tkomplija tat-trattament b'tenofovir disoproxil (ara Tabelli 4 u 5 hawn taħt).

Tabella 4: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti kumpensati li kienu negattivi għal HBeAg f'ġimgha 96, 144, 192, 240, 288 u 384 ta' trattament open label

Parametru ^a	Studju 174-0102 (negattivi għal HBeAg)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Ġimgha	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) ALT normalizzat ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Seroloġija (%) Telf ta' HBeAg/ serokonverżjoni	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Telf ta' HBsAg/ serokonverżjoni	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 Ibbażat fuq algoritmu ta' Evalwazzjoni fit-Tul (Analizi LTE) - Pazjenti li waqqfu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel ġimgha 384 minhabba riżultat aħhari definit mill-protokoll, kif ukoll daww li spiċċaw ġimgha 384, huma inklużi fid-denominatur.

^b 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 48 ġimgha open label.

^c 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^d Il-popolazzjoni użata għall-analizi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

^e 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 96 ġimgha open label.

^f 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 96 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^g 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 144 ġimgha open label.

^h 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 144 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

ⁱ 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 192 ġimgha open label.

^j 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 192 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^k Pazjent wieħed f'dan il-grupp sar negattiv għal HBsAg għall-ewwel darba fil-vista ta' ġimgha 240 u kien għadu fl-istudju fil-hin li waqqfet tingabar id-*data*. Madankollu, it-telf tal-HBsAg fl-individwu fl-aħhar ġie kkonfermat fil-vista sussegwenti.

^l 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 240 ġimgha open label.

^m 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 240 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

ⁿ Il-figuri ppreżentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analizi Kaplan Meier li jeskludu *data* miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open label (KM-TDF).

^o 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 336 ġimgha open label.

^p 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 336 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

n/a = mhux applikabbli.

Tabella 5: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti kumpensati li kienu pożittivi għal HBeAg f'ġimgha 96, 144, 192, 240, 288 u 384 ta' trattament open label

Parametru ^a	Studju 174-0103 (pożittivi għal HBeAg)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Ġimgha	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) ALT normalizzat ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56

	Studju 174-0103 (pożittivi għal HBeAg)											
Parametru ^a	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Gimgha	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
Seroloġija (%)												
Telf ta' HBeAg/ serokonverżjoni	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
Telf ta' HBsAg/ serokonverżjoni	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 Ibbażat fuq algoritmu ta' Evalwazzjoni fit-Tul (Analizi LTE) - Pazjenti li waqqfu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel gimgha 384 minhabba riżultat aħhari definit mill-protokoll, kif ukoll dawh li spiċċaw gimgha 384, huma inklużi fid-denominatur.

^b 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 48 gimgha open label.

^c 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^d Il-popolazzjoni użata għall-analizi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

^e 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 96 gimgha open label.

^f 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 96 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^g Il-figuri ppreżentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analizi Kaplan Meier li jinkludu data miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open label (KM-ITT).

^h 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 144 gimgha open label.

ⁱ 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 144 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^j 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 192 gimgha open label.

^k 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 192 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^l Il-figuri ppreżentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analizi Kaplan Meier li jinkludu data miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open label (KM-TDF).

^m 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 240 gimgha open label.

ⁿ 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 240 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

^o 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double blind segwiti minn 336 gimgha open label.

^p 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double blind segwiti minn 336 gimgha ta' tenofovir disoproxil open label.

Data akkoppjata fil-linja bażi u minn bijopsija tal-fwied f'gimgha 240 kienet disponibbli għal 331/489 pazjent li baqgħu fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103 f'gimgha 240 (ara Tabella 6 hawn taht). Hamsa u disghin fil-mija (225/237) tal-pazjenti mingħajr ċirrozi fil-linja bażi u 99% (93/94) tal-pazjenti b'ċirrozi fil-linja bażi jew ma kellhom l-ebda bidla jew kellhom titjib fil-fibrozi (punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak). Mill-94 pazjent b'ċirrozi fil-linja bażi (punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak: 5 6), 26% (24) ma kellhom l-ebda bidla fil-punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak u 72% (68) kellhom rigressjoni taċ-ċirrozi sa gimgha 240 bi tnaqqis fil-punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak ta' mill-inqas 2 punti.

Tabella 6: Rispons istoloġiku (%) f'individwi kumpensati li kienu negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAg f'gimgha 240 meta mqabbla mal-linja bażi

	Studju 174-0102 (negattivi għal HBeAg)		Studju 174-0103 (pożittivi għal HBeAg)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Rispons istoloġiku ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Il-popolazzjoni użata għal analizi ta' istoloġija kienet tinkludi biss pazjenti b'data disponibbli tal-bijopsija tal-fwied (Nieqsa = Esklużi) sa gimgha 240. Ir-rispons wara ż-żieda ta' emtricitabine hu eskluż (total ta' 17-il individwu fiż-żewġ studji).

^b Titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma mar għall-agħar il-punteġġ tal-fibrozi ta' Knodell.

^c 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn massimu ta' 192 gimgha open-label.

^d 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn massimu ta' 192 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

L-esperjenza f'pazjenti infettati wkoll bl-HIV u li kellhom esperjenza ta' lamivudine fil-passat
Fi studju randomised li dam 48 gimgha, ikkontrollat u double blind, dwar tenofovir disoproxil 245 mg f'pazjenti adulti koinfettati bl-HIV-1 u bl-epatite B kronika li fil-passat ingħataw lamivudine (studju ACTG 5127), il-medja tal-livelli tad-DNA tal-HBV fis-serum fil-linja bażi f'pazjenti randomised għall-parti tal-istudju b'tenofovir kienet ta' 9.45 log₁₀ kopji/ml (n = 27). It-trattament b'tenofovir

disoproxil 245 mg kien assoċjat ma' bidla medja fid-DNA tal-HBV fis-serum mil-linja bażi, fil-pazjenti li għalihom kien hemm *data* ta' 48 ġimgħa, ta' 5.74 log₁₀ kopji/ml (n = 18). Flimkien ma' dan, 61% tal-pazjenti kellhom ALT normali f'ġimgħa 48.

L-esperjenza f'pazjenti b'replikazzjoni virali persistenti (studju GS-US-174-0106)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tenofovir disoproxil 245 mg jew ta' tenofovir disoproxil 245 mg flimkien ma' 200 mg ta' emtricitabine giet evalwata fi studju randomised u double blind (studju GS-US-174-0106), f'pazjenti adulti li kienu pożittivi għal HBeAg u pazjenti adulti li kienu negattivi għal HBeAg li kellhom viremija persistenti (DNA tal-HBV ta' $\geq 1,000$ kopja/ml) waqt li kienu qed jirċievu adefovir dipivoxil 10 mg għal iktar minn 24 ġimgħa. Fil-linja bażi, 57% tal-pazjenti randomised għal tenofovir disoproxil kontra 60% tal-pazjenti randomised għall-grupp ta' trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, kienu ttrattati fil-passat b'lamivudine. Globalment, f'ġimgħa 24, it-trattament b'kors li kien fih tenofovir disoproxil, irriżulta f'66% (35/53) tal-pazjenti b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml) kontra 69% (36/52) tal-pazjenti ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (p = 0.672). Flimkien ma' dan, 55% (29/53) tal-pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil kellhom DNA tal-HBV li ma setgħetx tkun osservata (< 169 kopja/ml [< 29 IU/ml]; il-limitu tal-kwantifikazzjoni tal-assaġġ Roche Cobas TaqMan HBV) kontra 60% (31/52) tal-pazjenti ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (p = 0.504). Il-paraguni bejn il-gruppi tat-trattament wara ġimgħa 24 huma diffiċli biex wiehed jinterpretahom għax l-investigaturi kellhom l-għażla li jintensifikaw it-trattament għal emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil open label. Studji fit-tul biex jevalwaw il-benefiċċju/riskju ta' terapija doppja b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'monoinfezzjoni ta' HBV għadhom għaddejjin.

Esperjenza f'pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied wara 48 ġimgħa (studju GS-US-174-0108)

Studju GS-US-174-0108 huwa studju randomised, double blind, ikkontrollat b'mod attiv, li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (n = 45), u entecavir (n = 22), f'pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied. Fil-fergħa tal-istudju tat-trattament b'tenofovir disoproxil, il-pazjenti kellhom medja ta' punteġġ CPT ta' 7.2, medja ta' DNA tal-HBV ta' 5.8 log₁₀ kopji/ml u medja ta' ALT fis-serum ta' 61 U/l fil-linja bażi. Tnejn u erbgħin fil-mija (19/45) tal-pazjenti kellhom mill-inqas 6 xhur li fihom fil-passat ingħataw lamivudine, 20% (9/45) tal-pazjenti ngħataw adefovir dipivoxil fil-passat u 9 minn 45 pazjent (20%) kellhom mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi. Ir-riżultati aħharin tas-sigurtà koprimarji kienu t-twaqqif minhabba avveniment avvers u żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl.

F'pazjenti b'punteġġi CPT ta' ≤ 9 , 74% (29/39) ta' tenofovir disoproxil, u 94% (33/35) tal-gruppi ta' trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml wara 48 ġimgħa ta' trattament.

Globalment, id-*data* miskuba minn dan l-istudju hi limitata wisq biex wiehed jasal għal xi konklużjonijiet definittivi dwar il-paragun ta' emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil kontra tenofovir disoproxil, (ara Tabella 7 hawn taħt).

Tabella 7: Parametri tas-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti mhux kumpensati f'ġimgħa 48

Parametru	Studju 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg jew 1 mg) n = 22
Nuqqas ta' tollerabilità (twaqqif permanenti tal-medicina tal-istudju minhabba li jiżviluppaw avvenimenti avversi (AE) mit-trattament) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)

Parametru	Studju 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg jew 1 mg) n = 22
Żieda kkonfermata fil-krejinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl mil-linja bażi jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
DNA tal-HBV n (%) < 400 kopja/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) ALT Normali	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Tnaqqis ta' ≥ 2 punti fis-CPT mil-linja bażi n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Bidla medja mil-linja bażi fil-punteġġ CPT	-0.8	-0.9	-1.3
Bidla medja mil-linja bażi fil-punteġġ MELD (Model for End-Stage Liver Disease)	-1.8	-2.3	-2.6

^a valur p li qabbel il-fergħat tal-istudju b'tenofovir kombinat kontra l-fergħa tal-istudju b'entecavir = 0.622,

^b valur p li qabbel il-fergħat tal-istudju b'tenofovir kombinat kontra l-fergħa tal-istudju b'entecavir = 1.000.

Esperjenza wara 48 ġimġha fi studju GS-US-174-0108

Bl-użu ta' wiehed li ma wasalx sal-aħħar/qlib = analiżi tal-falliment, 50% (21/42) tal-individwi li rċew tenofovir disoproxil, 76% (28/37) tal-individwi li rċew emtricitabine u tenofovir disoproxil u 52% (11/21) tal-individwi li rċew entecavir kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml f'ġimġha 168.

Esperjenza f'pazjenti b'HBV rezistenti għal lamivudine wara 240 ġimġha (studju GS-US-174-0121)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil ġew evalwati fi studju randomised u double blind (GS-US-174-0121) f'pazjenti pożittivi għal HBeAg u pazjenti negattivi għal HBeAg (n = 280) b'mard kumpensat tal-fwied, viremija (DNA tal-HBV ta' $\geq 1,000$ IU/ml), u evidenza ġenotipika ta' rezistenza għal lamivudine (rtM204I/V +/- rtL180M). Hames pazjenti biss kellhom mutazzjonijiet ta' rezistenza assoċjata ma' adefovir fil-linja bażi. Mija u wiehed u erbghin u 139 individwu adulti kienu randomised għall-fergħa tal-istudju ta' trattament b'tenofovir disoproxil u emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, rispettivament. Id-demografika fil-linja bażi kienet simili bejn iż-żewġ fergħat ta' trattament: Fil-linja bażi, 52.5% tal-individwi kienu negattivi għal HBeAg, 47.5% kienu pożittivi għal HBeAg, il-medja tal-livell ta' DNA tal-HBV kienet ta' $6.5 \log_{10}$ kopji/ml, u l-medja tal-ALT kienet 79 U/l, rispettivament.

Wara 240 ġimġha ta' trattament, 117 mill-141 individwu (83%) li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, u 51 mid-79 individwu (65%) kellhom normalizzazzjoni tal-ALT. Wara 240 ġimġha ta' trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, 115 mill-139 individwu (83%) kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, u 59 mit-83 individwu (71%) kellhom normalizzazzjoni tal-ALT. Fost l-individwi pożittivi għal HBeAg li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil, 16 minn 65 individwu (25%) kellhom telf ta' HBeAg, u 8 minn 65 individwu (12%) kellhom serokonverżjoni anti-HBe sa ġimġha 240. Fl-individwi pożittivi għal HBeAg li ġew randomised biex jirċievu emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, 13 minn 68 individwu (19%) kellhom telf ta' HBeAg, u 7 minn 68 individwu (10%) kellhom serokonverżjoni anti-HBe sa ġimġha 240. Żewġ individwi li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil kellhom telf ta' HBsAg sa Ġimġha 240, iżda mhux serokonverżjoni għal anti-HBs. Hames individwi li ġew randomised biex jirċievu emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil kellhom telf ta' HBsAg, bi 2 minn dawn il-5 individwi esperjenzaw serokonverżjoni għal anti-HBs.

Reżistenza klinika

Erba' mija u sitta u ghoxrin pazjent li kienu negattivi għal HBeAg (GS-US-174-0102, n = 250) u pożittivi għal HBeAg (GS-US-174-0103, n = 176) li inizjalment kienu randomised għal trattament double blind b'tenofovir disoproxil u mbagħad qalbu għal trattament open label b'tenofovir disoproxil kienu evalwati għal tibdil ġenotipiku fil-polymerase tal-HBV mil-linja bażi. L-evalwazzjonijiet ġenotipiċi li saru fuq il-pazjenti kollha b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'gimgha 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) u 384 (n = 2) ta' monoterapija b'tenofovir disoproxil urew li ma żviluppawx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil.

Mitejn u hmistax-il pazjent li kienu negattivi għal HBeAg (GS-US-174-0102, n = 125) u pożittivi għal HBeAg (GS-US-174-0103, n = 90) li kienu inizjalment randomised għal trattament double blind b'adefovur dipivoxil u mbagħad qalbu għal trattament b'tenofovir disoproxil open label kienu evalwati għal tibdil ġenotipiku fil-polymerase tal-HBV mil-linja bażi. L-evalwazzjonijiet ġenotipiċi li saru fuq il-pazjenti kollha b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'gimgha 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) u 384 (n = 2) ta' monoterapija b'tenofovir disoproxil urew li ma żviluppawx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil.

Fi studju GS-US-174-0108, 45 pazjent (li jinkludu 9 pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi) irċiew tenofovir disoproxil għal mhux aktar minn 168 ġimgha. *Data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament kienet disponibbli għal 6/8 pazjenti b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'gimgha 48. L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma ġiet identifikata f'dawn l-iżolati. Saret analiżi ġenotipika għal 5 individwi fil-fergħa ta' tenofovir disoproxil wara ġimgha 48. L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma ġiet identifikata f'xi individwu.

Fi studju GS-US-174-0121, 141 pazjent b'sostituzzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi, irċiew tenofovir disoproxil għal mhux aktar minn 240 ġimgha. Kumulattivament, kien hemm 4 pazjenti li kellhom episodju viremiku (DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml) fl-aħħar punt ta' żmien tagħhom fuq TDF. Fosthom, *data* tas-sekwenza minn iżolati tal-HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament kienet disponibbli għal 2 pazjenti minn 4. L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma ġiet identifikata f'dawn l-iżolati.

Fi studju pedjatriku (GS-US-174-0115), 52 pazjent (li jinkludu 6 pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi) fil-bidu rċiew tenofovir disoproxil blinded għal mhux aktar minn 72 ġimgha u mbagħad 51/52 pazjent qalbu għal tenofovir disoproxil open-label (il-grupp TDF-TDF). Evalwazzjonijiet ġenotipiċi saru fuq il-pazjenti kollha f'dan il-grupp b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'gimgha 48 (n = 6), f'gimgha 72 (n = 5), f'gimgha 96 (n = 4), f'gimgha 144 (n = 2), u f'gimgha 192 (n = 3). Erbgħa u hamsin pazjent (inkluż 2 pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi) fil-bidu rċiew trattament bi placebo blinded għal 72 ġimgha, u 52/54 pazjent segwew b'tenofovir disoproxil (il-grupp PLB-TDF). Evalwazzjonijiet tal-ġenotip twettqu fuq il-pazjenti kollha f'dan il-grupp b'DNA ta' HBV ta' > 400 kopja/ml f'gimgha 96 (n = 17), f'gimgha 144 (n = 7), u f'gimgha 192 (n = 8). L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma ġiet identifikata f'dawn l-iżolati.

Fi studju pedjatriku (GS-US-174-0144), *data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament minn pazjenti li rċiew tenofovir disoproxil blinded kienet disponibbli għal 9 pazjenti minn 10 f'gimgha 48 li kellhom DNA tal-HBV fil-plażma ta' > 400 kopja/mL. *Data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament minn pazjenti li qalbu għal tenofovir disoproxil open-label minn tenofovir disoproxil blinded (il-grupp TDF-TDF) jew mill-placebo (il-grupp PLB-TDF) wara mill-inqas 48 ġimgha ta' trattament blinded kienet disponibbli għal 12-il pazjent minn 16 f'gimgha 96, 4 pazjenti minn 6 f'gimgha 144 u 4 pazjenti minn 4 f'gimgha 192 li kellhom DNA tal-HBV fil-plażma ta' > 400 kopja/mL. L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma kienet identifikata f'dawn l-iżolati sa ġimghat 48, 96, 144 jew 192.

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1: Fl-istudju GS-US-104-0321, f'87 pazjent adolexxenti infettati b'HIV-1 esperjenzati bit-trattament minn età ta' 12 sa < 18-il sena kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil (n = 45) jew bi placebo (n = 42) flimkien ma' kors ottimizzat fl-isfond (OBR) għal 48 ġimgha. Minhabba l-limitazzjonijiet tal-istudju, benefiċċju ta' tenofovir disoproxil fuq il-placebo ma ntweriex ibbażat fuq il-livelli ta' HIV-1 RNA fil-plażma f'ġimgha 24. Madankollu, hu mistenni benefiċċju għall-popolazzjoni adolexxenti ibbażat fuq extrapolazzjoni ta' dejta mill-adulti u dejta farmakoinetika komparattiva (ara sezzjoni 5.2).

F'pazjenti li rċievew trattament b'tenofovir disoproxil jew bi placebo, il-medja tal-punteġġ $\dot{Z}$ tal-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla kienet ta' -1.004 u -0.809, u l-medja tal-punteġġ $\dot{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.866 u -0.584, rispettivament, fil-linja bażi. Il-medja tat-tibdil f'ġimgha 48 (fit-tmiem tal-fażi double-blind) kienet ta' -0.215 u -0.165 fil-punteġġ $\dot{Z}$ tal-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla, u ta' -0.254 u -0.179 fil-punteġġ $\dot{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u tal-placebo, rispettivament. Il-medja tar-rata taż-żieda tal-BMD kienet inqas fil-grupp ta' tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp tal-placebo. F'ġimgha 48, sitt adolexxenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u adolexxent wieħed fil-grupp tal-placebo kellhom telf sinifikanti fil-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla (definit bħala telf ta' > 4%). Fost 28 pazjent li kienu qed jirċievu 96 ġimgha ta' trattament b'tenofovir disoproxil, il-punteġġi $\dot{Z}$ tal-BMD naqsu b'-0.341 għal-parti t'isfel tas-sinsla u b'-0.458 għall-ġisem kollu.

Fi studju GS-US-104-0352, 97 pazjent li kienu diġà rċievew it-trattament fil-passat, li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena bi trażżin viroloġiku stabbli u li kienu fuq korsijiet li kien fihom stavudine jew zidovudine, intgħażlu b'mod każwali biex jew jissostitwixxu stavudine jew zidovudine ma' tenofovir disoproxil (n = 48) jew ikomplu fuq il-kors oriġinali tagħhom (n = 49) għal 48 ġimgha. F'ġimgha 48, 83% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u 92% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine kellhom konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA ta' < 400 kopji/ml. Id-differenza fil-proporzjon ta' pazjenti li żammew < 400 kopja/ml f'ġimgha 48 kienet primarjament influwenzata min-numru oġġla ta' twaqqif fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil. Meta d-dejta nieqsa ġiet eskluża, 91% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u 94% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine kellhom konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA ta' < 400 kopja/ml f'ġimgha 48.

Tnaqqis fil-BMD ġie rrapportat f'pazjenti pedjatriċi. F'pazjenti li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil jew stavudine jew zidovudine, il-medja tal-punteġġ $\dot{Z}$ tal-BMD tas-sinsla tad-dahar kienet ta' -1.034 u -0.498, u l-medja tal-punteġġ $\dot{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.471 u -0.386, rispettivament, fil-linja bażi. Il-medja tat-tibdil f'ġimgha 48 (fit-tmiem tal-fażi li fiha l-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali) kienet ta' 0.032 u 0.087 fil-punteġġ $\dot{Z}$ tal-BMD tas-sinsla tad-dahar, u -0.184 u -0.027 fil-punteġġ $\dot{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u stavudine jew zidovudine, rispettivament. Il-medja tar-rata taż-żieda fl-għadam fis-sinsla tad-dahar f'ġimgha 48 kienet simili bejn il-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u l-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine. Iż-żieda fl-għadam madwar il-ġisem kollu kienet inqas fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine. Individwu wieħed li ġie ttrattat b'tenofovir disoproxil u hadd mill-individwi li ġew ittrattati bi stavudine jew zidovudine ma kellhom telf sinifikanti (> 4%) ta' BMD fis-sinsla tad-dahar f'ġimgha 48. Il-punteġġi $\dot{Z}$ tal-BMD naqsu b'-0.012 fis-sinsla tad-dahar u b'-0.338 għall-ġisem totali fl-64 individwu li kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil għal 96 ġimgha. Il-punteġġi $\dot{Z}$ tal-BMD ma ġewx aġġustati għat-tul u l-piż.

Fi studju GS-US-104-0352, 8 minn 89 pazjent pedjartiku (9.0%) esposti għal tenofovir disoproxil waqqfu l-mediċina tal-istudju minhabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali tal-kliwi, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil (esponiment medjan ta' tenofovir disoproxil ta' 331 ġimgha).

Epatite B kronika: Fi studju GS-US-174-0115, 106 pazjenti negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAg li kellhom minn 12 sa < 18-il sena b'infezzjoni ta' HBV kronika [DNA tal-HBV ta' $\geq 10^5$ kopji/ml, b'livelli ta' ALT fis-serum li jkun għolja ($\geq 2 \times \text{ULN}$) jew passat mediku ta' livelli ta'

ALT fis-serum li jkun għolja fl-aħħar 24 xahar] kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) jew placebo (n = 54) għal 72 ġimgħa. L-individwi li hadu sehem kellhom ikunu li fil-passat qatt ma nġhataw tenofovir disoproxil, iżda setghu rċivew korsijiet ibbażati fuq interferon (> 6 xhur qabel l-iscreening) jew kwalunkwe terapija oħra li ma fihx tenofovir disoproxil li fiha terapija ta' nucleoside/nucleotide anti-HBV orali (> 16-il ġimgħa qabel l-iscreening). F'ġimgħa 72, total globali ta' 88% (46/52) tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u 0% (0/54) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Erbġha u sebġhin fil-mija (26/35) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normalizzat f'ġimgħa 72 meta mqabbel ma' 31% (13/42) fil-grupp tal-placebo. Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'pazjenti li fil-passat qatt ma nġhataw nucleos(t)ide (n = 20) u f'pazjenti li fil-passat inġhataw nucleos(t)ide (n = 32), li jinkludu pazjenti rezistenti għal lamivudine (n = 6). Hamsa u disġhin fil-mija tal-pazjenti li fil-passat qatt ma nġhataw nucleos(t)ide, 84% tal-pazjenti li fil-passat inġhataw nucleos(t)ide, u 83% tal-pazjenti rezistenti għal lamivudine, kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml f'ġimgħa 72. Wiehed u tletin mit-32 pazjent li fil-passat inġhataw nucleos(t)ide, fil-passat inġhataw lamivudine. F'ġimgħa 72, 96% (27/28) ta' pazjenti immuni-attivi (DNA tal-HBV ta' $\geq 10^5$ kopji/ml, ALT fis-serum ta' $> 1.5 \times \text{ULN}$) fil-grupp tat-trattament ta' tenofovir disoproxil u 0% (0/32) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Hamsa u sebġhin fil-mija (21/28) tal-pazjenti immuni-attivi fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normali f'ġimgħa 72 meta mqabbel ma' 34% (11/32) fil-grupp tal-placebo.

Wara 72 ġimgħa ta' trattament magħżul b'mod każwali u blinded, kull individwu seta' jibdel għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label sa ġimgħa 192. Wara Ġimgħa 72, is-soppressjoni viroloġika nżammet għal dawk li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil double-blind segwit minn tenofovir disoproxil open-label (il-grupp TDF-TDF): 86.5% (45/52) mill-individwi fil-grupp TDF-TDF kellhom DNA ta' HBV ta' < 400 kopja/ml f'ġimgħa 192. Fost l-individwi li rċivew placebo matul il-perjodu double-blind, il-proporzjon ta' individwi b'DNA ta' HBV ta' < 400 kopja/mL żdied b'mod sinifikanti wara li bdew it-trattament b'TDF open-label (il-grupp PLB-TDF): 74.1% (40/54) tal-individwi fil-grupp PLB-TDF kellhom DNA ta' HBV ta' < 400 kopja/ml f'ġimgħa 192. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f'ġimgħa 192 fil-grupp TDF-TDF kien ta' 75.8% (25/33) fost dawk li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja bażi u 100.0% (2 minn 2 individwi) fost dawk li kienu negattivi għal HBeAg fil-linja bażi. Perċentwali simili ta' individwi fil-gruppi ta' TDF-TDF u PLB-TDF (37.5% u 41.7%, rispettivament) esperjenzaw serokonverzjoni għal anti-HBe matul ġimgħa 192.

Id-data dwar id-Densità tal-Minerali tal-Għadam (BMD, Bone Mineral Density) mill-Istudju GS-US-174-0115 hija mogħtija fil-qosor fit-Tabella 8:

Tabella 8: Evalwazzjoni tad-Densità tal-Minerali tal-Għadam fil-Linja Bażi, Ġimgħat 72 u 192

	Linja Bażi		Ġimgħa 72		Ġimgħa 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari ^a	-0.42 (0.762)	-0.26 (0.806)	-0.49 (0.852)	-0.23 (0.893)	-0.37 (0.946)	-0.44 (0.920)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ispina lumbari ^a	MA	MA	-0.06 (0.320)	0.10 (0.378)	0.02 (0.548)	-0.10 (0.543)
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem kollu ^a	-0.19 (1.110)	-0.23 (0.859)	-0.36 (1.077)	-0.12 (0.916)	-0.38 (0.934)	-0.42 (0.942)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ġisem kollu ^a	NA	NA	-0.16 (0.355)	0.09 (0.349)	-0.16 (0.521)	-0.19 (0.504)
Tnaqqis tal-inqas ta' 6% fil-BMD tal-ispina lumbari ^b	NA	NA	1.9% (individwu wiehed)	0%	3.8% (2 individwi)	3.7% (2 individwi)

	Linja Baži		Ġimgha 72		Ġimgha 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Tnaqqis tal-inqas ta' 6% fil-BMD tal-ġisem kollu ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1.9% (individwu wiehed)
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ispina lumbari	NA	NA	5.14%	8.08%	10.05%	11.21%
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ġisem kollu	NA	NA	3.07%	5.39%	6.09%	7.22%

NA = Mhux Applikabbli

^a Punteġġi Z tal-BMD mhux aġġustati għat-tul u l-piż

^b Punt aħħari primarju tas-sigurtà matul ġimgha 72

Fi studju GS-US-174-0144, 89 pazjent negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAg li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena b'epatite B kronika ġew ittrattati b'tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg sa doża massima ta' 245 mg (n = 60) jew placebo (n = 29) darba kuljum għal 48 ġimgha. L-individwi kellhom ikunu li fil-passat qatt ma ngħataw tenofovir disoproxil, b'DNA tal-HBV ta' >10⁵ kopji/mL (~ 4.2 log₁₀ IU/mL) u ALT >1.5 × il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - upper limit of normal) fl-ittestjar. F'Ġimgha 48, 77% (46 minn 60) tal-pazjenti fil-grupp tat-trattament b'tenofovir disoproxil u 7% (2 minn 29) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL). Sitta u sittin fil-mija (38 minn 58) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normalizzat f'ġimgha 48 meta mqabbel ma' 15% (4 minn 27) fil-grupp tal-placebo. Hamsa u għoxrin fil-mija (14 minn 56) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u 24% (7 minn 29) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kisbu serokonverżjoni għal HBeAg f'Ġimgha 48. Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'individwi li qatt ma ngħataw trattament fil-passat u li jkunu hađu trattament qabel b'76% (38/50) tal-individwi li qatt ma ngħataw trattament fil-passat u 80% (8/10) tal-individwi li jkunu hađu trattament qabel jiksbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'Ġimgha 48.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien simili wkoll f'individwi li kienu negattivi għal HBeAg meta mqabbla ma' dawk li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja baži b'77% (43/56) tal-individwi pożittivi għal HBeAg u 75.0% (3/4) tal-individwi negattivi għal HBeAg jiksbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'Ġimgha 48. Id-distribuzzjoni tal-ġenotipi tal-HBV fil-linja baži kienet simili bejn il-grupp ta' TDF u tal-Placebo. Il-maġġoranza tal-individwi kienu ta' ġenotipi Ċ (43.8%) jew D (41.6%) bi frekwenza iktar baxxa u simili tal-ġenotipi A u B (6.7% kull wiehed). Individwu wiehed biss li ġie randomised għall-grupp ta' TDF kien ta' ġenotip E fil-linja baži. B'mod ġenerali, ir-risponsi għat-trattament għal tenofovir disoproxil kienu simili għall-ġenotipi A, B, Ċ u E [75-100% tal-individwi kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'Ġimgha 48] b'rata aktar baxxa ta' rispons f'individwi b'infezzjoni tal-ġenotip D (55%).

Wara mill-inqas 48 ġimgha ta' trattament magħżul b'mod każwali u blinded, kull individwu seta' jibdel għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label sa ġimgha 192. Wara ġimgha 48, is-soppressjoni viroloġika nżammet għal dawk li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil double-blind segwit minn tenofovir disoproxil open-label (il-grupp TDF-TDF): 83.3% (50/60) tal-individwi fil-grupp TDF-TDF kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'ġimgha 192. Fost l-individwi li rċievu placebo matul il-perjodu double-blind, il-proporzjon ta' individwi b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL żdied b'mod sinifikanti wara li rċievu trattament b'TDF open-label (il-grupp PLB-TDF): 62.1% (18/29) tal-individwi fil-grupp PLB-TDF kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL f'ġimgha 192. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f'ġimgha 192 fil-gruppi TDF-TDF u PLB-TDF kien ta' 79.3% u 59.3%, rispettivament (abbaži ta' kriterji ta' laboratorju ċentrali). Perċentwali simili ta' individwi fil-gruppi TDF-TDF u PLB-TDF (33.9% u 34.5%, rispettivament) esperjenzaw serokonverżjoni għal HBeAg sa ġimgha 192. L-ebda individwu fiż-żewġ gruppi ta' trattament ma esperjenza serokonverżjoni għal HBsAg f'ġimgha 192. Ir-rati ta' rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil f'ġimgha 192 inżammu għall-ġenotipi A, B u Ċ kollha (80-100%) fil-grupp TDF-TDF. F'ġimgha 192 għadha tiġi osservata rata aktar baxxa ta' rispons f'individwi b'infezzjoni tal-ġenotip D (77%) iżda b'titjib meta mqabbla mar-riżultati ta' 48 ġimgha (55%).

Id-data dwar id-Densità tal-Minerali tal-Għadam (BMD, Bone Mineral Density) mill-Istudju GS-US-174-0144 hija mogħtija fil-qosor fit-Tabella 9:

Tabella 9: Evalwazzjoni tad-Densità tal-Minerali tal-Għadam fil-Linja Bażi, Ġimgħa 48 u Ġimgħa 192

	Linja Bażi		Ġimgħa 48		Ġimgħa 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari	-0.08 (1.044)	-0.31 (1.200)	-0.09 (1.056)	-0.16 (1.213)	-0.20 (1.032)	-0.38 (1.344)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ispina lumbari	NA	NA	-0.03 (0.464)	0.23 (0.409)	-0.15 (0.661)	0.21 (0.812)
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem kollu	-0.46 (1.113)	-0.34 (1.468)	-0.57 (0.978)	-0.05 (1.360)	-0.56 (1.082)	-0.31 (1.418)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ġisem kollu	NA	NA	-0.18 (0.514)	0.26 (0.516)	-0.18 (1.020)	0.38 (0.934)
Inċidenza kumulattiva ta' tnaqqis ta' $\geq 4\%$ mil-linja bażi fil-BMD tal-ispina lumbari ^a	NA	NA	18.3%	6.9%	18.3%	6.9%
Inċidenza kumulattiva ta' tnaqqis ta' $\geq 4\%$ mil-linja bażi fil-BMD tal-ġisem kollu ^a	NA	NA	6.7%	0%	6.7%	0%
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ispina lumbari	NA	NA	3.9%	7.6%	19.2%	26.1%
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ġisem kollu	NA	NA	4.6%	8.7%	23.7%	27.7%

NA = Mhux Applikabbli

^a L-ebda individwu ieħor ma kellu tnaqqis ta' $\geq 4\%$ fil-BMD wara ġimgħa 48

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiffieriet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Viread f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika bl-HIV u epatite B kronika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Tenofovir disoproxil huwa prodrug ta' l-ester li jinħall fl-ilma li jinbidel malajr *in vivo* għal tenofovir u formaldehyde.

Tenofovir jinbidel intracellularment għall-monophosphate ta' tenofovir u għall-komponent attiv, tenofovir diphosphate.

Assorbiment

Wara l-ġhoti mill-ħalq ta' tenofovir disoproxil lill-pazjenti infettati b'HIV, tenofovir disoproxil jiġi assorbit malajr u jinbidel f'tenofovir. L-ġhoti ta' dożi multipli ta' tenofovir disoproxil mal-ikel lill-pazjenti infettati b'HIV irriżulta f' medja (%CV) ta' valuri ta' tenofovir C_{max} , AUC, u C_{min} ta' 326 (36.6%) ng/ml, 3,324 (41.2%) ng·h/ml u 64.4 (39.4%) ng/ml, rispettivament. Konċentrazzjonijiet massimi ta' tenofovir jidhru fis-serum fi żmien siegħa mill-ġhoti tad-doża fl-istat sajjem u fi żmien sagħtejn minn meta jittiehed mal-ikel. Il-biodisponibilità orali ta' tenofovir minn tenofovir disoproxil f'pazjenti sajmin kienet ta' madwar 25%. L-ġhoti ta' tenofovir disoproxil ma' ikla li fiha ħafna xaħam għolliet il-biodisponibilità orali, bi żieda fl-AUC ta' tenofovir ta' madwar 40% u C_{max} b' madwar 14%. Wara l-ewwel doża ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti li kienu kielu, il-medjana ta' C_{max} fis-serum

kienet ta' bejn 213 u 375 ng/ml. Madankollu, l-ghoti ta' tenofovir disoproxil ma' ikla hafifa ma kellhiex effett sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' tenofovir.

Distribuzzjoni

Wara l-ghoti minn ġol-vina, il-livell ta' distribuzzjoni ta' tenofovir fiss kien stmat li huwa ta' madwar 800 ml/kg. Wara l-ghoti mill-ħalq tenofovir disoproxil, tenofovir jiġi mqassam lill-biċċa l-kbira fit-tessuti bl-ogħla konċentrazzjonijiet iseħħu fil-kontenut tal-kliwi, tal-fwied u ta' l-imsaren (studji prekliniċi). Ir-rabta tal-proteini *in vitro* ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma jew proteini fis-serum kienet anqas minn 0.7 and 7.2%, rispettivament, ogħla mill-medda tal-konċentrazzjoni ta' tenofovir 0.01 sa 25 µg/ml.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* wrew li la tenofovir disoproxil u lanqas tenofovir ma huma sottostrati għall-enzimi CYP450. Barra minn hekk, f'konċentrazzjonijiet li huma sostanzjalment ogħla (madwar 300 darba iżjed) minn dawk osservati *in vivo*, tenofovir ma inibixxiex *in vitro* l-metaboliżmu tal-medicina medjata minn xi wiehed mill-iżoformi umani magħguri ta' CYP450 involuti fil-bijotrasformazzjoni tad-medicina (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, jew CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil f'konċentrazzjoni ta' 100 µmol/l ma kellux effett fuq xi iżoformi ta' CYP450 ħlief CYP1A1/2, fejn tnaqqis żgħir (6%) imma statistikament sinifikanti fil-metaboliżmu tas-sottostrat CYP1A1/2 kien osservat. Skond din l-informazzjoni, mhuwiex probabbli li jseħħu interazzjonijiet klinikament sinifikanti li jinvolvu tenofovir disoproxil u prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP450.

Eliminazzjoni

Tenofovir jitneħħa mill-ġisem prinċipalment mill-kliwi kemm permezz tal-filtrazzjoni kif ukoll permezz ta' sistema attiva ta' trasport tubulari b'madwar 70-80% tad-doża titneħħa mingħajr tibdil fl-awrina wara l-ghoti minn ġol-vina. It-tneħħija totali giet stmata li hi madwar 230 ml/h/kg (madwar 300 ml/min). It-tneħħija mill-kliwi giet stmata li hi madwar 160 ml/h/kg (madwar 210 ml/min), li huwa iżjed mir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari. Dan jindika li s-sekrezzjoni tubulari attiva hija parti importanti mill-eliminazzjoni ta' tenofovir. Wara li jittiehed mill-ħalq il-hin terminali biex tenofovir jonqos bin-nofs hu ta' madwar 12 sa 18-il siegħa.

L-istudji stabbilixxew il-passaġġ tas-sekrezzjoni tubulari attiva ta' tenofovir li jkun influż għoċ-ċellula tat-tubulu prossimali mit-trasportaturi enajoniċi organiċi umani (hOAT) 1 u 3 u l-effluż ġol-awrina mill-proteina 4 reżistenti kontra hafna mediċini (MRP 4 - multidrug resistant protein 4).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir kienu indipendenti mid-doża ta' tenofovir disoproxil kontra l-medda tad-dożaġġ ta' 75 sa 600 mg u ma kienux affettwati b'doża ripetuta f'xi livell ta' dożaġġ.

Sess

Informazzjoni limitata dwar il-farmakokinetiċi ta' tenofovir fin-nisa ma jindika l-ebda effett importanti fuq is-sess.

Etniċità

Il-farmakokinetiċi ma ġewx studjati speċifikament fi gruppi etniċi differenti.

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1: Il-farmakokinetika fi stat fiss ta' tenofovir giet evalwata fi 8 pazjenti adolexxenti infettati b'HIV-1 (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) li kienu jiżnu ≥ 35 kg u fi 23 tifel u tifla infettati bl-HIV-1 li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena (ara Tabella 10 hawn taht). L-esponiment ta' tenofovir miksub f'dawn il-pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu dozi orali ta' kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil jew 6.5 mg/kg piż tal-ġisem ta' tenofovir disoproxil sa doża massima ta' 245 mg kien simili għal esponimenti miksuba f'persuni adulti li kienu qed jirċievu doża waħda kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Tabella 10: Medja ($\pm$ SD) tal-parametri farmakokinetiċi ta' tenofovir skont gruppi ta' età għal pazjenti pedjatriċi

Doża u formulazzjoni	245 mg pillola miksija b'rita 12 sa < 18-il sena (n = 8)	6.5 mg/kg granijiet 2 sa < 12-il sena (n = 23)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	0.38 $\pm$ 0.13	0.24 $\pm$ 0.13
AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	3.39 $\pm$ 1.22	2.59 $\pm$ 1.06

Epatite B kronika: L-esponiment għal tenofovir fl-istat fiss f'pazjenti adolexxenti infettati bl-HBV (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) li kienu qed jirċievu doži orali ta' kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil kien simili għal esponimenti miksuba f'persuni adulti li kienu qed jirċievu doża waħda kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

L-esponiment għal tenofovir f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HBV b'età minn sentejn sa < 12-il sena li kienu qed jirċievu doži orali ta' kuljum ta' tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg tal-piż tal-gisem (pillola jew granijiet) sa doża massima ta' 245 mg kien simili għal esponimenti miksuba f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV-1 b'età minn sentejn sa < 12-il sena li kienu qed jirċievu doża darba kuljum ta' tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg sa doża massima ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Studji fuq il-farmakokinetika ma' sarux fi tfal li kellhom inqas minn sentejn.

Indeboliment renali

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tenofovir kienu deċiżi wara l-għoti ta' doża waħda ta' 245 mg tenofovir disoproxil lil 40 pazjent adulti mhux infettati b'HIV u mhux infettati bl-HBV b'livelli differenti ta' indeboliment renali definiti skond il-linja bażi tat-tneħħija tal-kreatinina (CrCl) (funzjoni renali normali meta CrCl > 80 ml/min; indeboliment ħafif b'CrCl = 50-79 ml/min; indeboliment moderat b'CrCl = 30-49 ml/min u indeboliment sever b'CrCl = 10-29 ml/min). Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali, l-esponiment medju tat-tenofovir (%CV) żdiedet minn 2,185 (12%) ng·h/ml f'individwi b'CrCl > 80 ml/min għal 3,064 (30%) ng·h/ml, 6,009 (42%) ng·h/ml u 15,985 (45%) ng·h/ml rispettivament f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat u sever.

Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir f'pazjenti adulti li ma' jiehdux id-dijaliżi tad-demmm, b'rata ta' tneħħija tal-kreatinina ta' < 10 ml/min, u f'pazjenti b'ESRD immaniġġjata minn dijaliżi peritoneali jew xi forom oħra ta' dijaliżi ma' ġewx studjati.

Il-farmakokinetika ta' tenofovir f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi ma' ġietx studjata. M'hemmx deġta disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Doża waħda ta' 245 mg tenofovir disoproxil nġhatat lill-pazjenti adulti li ma' kienux infettati b'HIV u mhux infettati bl-HBV li kellhom indeboliment tal-fwied fi stadji differenti skond il-klassifikazzjoni ta' Child-Pugh-Turcotte (CPT). Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir ma' nbidlux sostanzjalment f'individwi b'indeboliment tal-fwied, li jissuġġerixxi li l-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ f'dawn l-individwi. Il-medja (%CV) tal-valuri ta' C_{max} ta' tenofovir u l-valuri ta' l- $AUC_{0-\infty}$ ta' tenofovir kienu ta' 223 (34.8%) ng/ml u 2,050 (50.8%) ng·h/ml rispettivament, f'individwi normali, meta pparagunata ma' 289 (46.0%) ng/ml u 2,310 (43.5%) ng·h/ml f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat, u 305 (24.8%) ng/ml u 2,740 (44.0%) ng·h/ml f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever.

Farmakokinetika intraċellulari

F'ċelluli mononukleari umani tad-demmm periferali mhux proliferattivi (PBMCs) il-ħin tenofovir diphosphate jonqos bin-nofs instab li huwa ta' madwar 50 siegħa, filwaqt li l-ħin biex il-livell ta' PBMCs stimulat minn phytohaemagglutinin jonqos bin-nofs instab li huwa ta' madwar 10 siegħa.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji mhux kliniċi ta' sigurtà farmakoloġika ma' juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ir-riżultati fi studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien, klieb u xadini f'livelli ta' esponiment

li kienu akbar minn jew daqs dawk kliniċi u jista' jkollhom rilevanza għall-użu kliniku jinkludu tossiċità fil-kliwi u fl-għadam u tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-tossiċità fl-għadam kienet dijanjostikata bħala osteomalaċja (fix-xadini) u tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD) (fil-firien u l-klieb). It-tossiċità fl-għadam f'firien u klieb adulti żgħażaġh seħħet f'esponimenti li kienu ≥ 5 -darbiet iżjed mill-esponiment f'pazjenti pedjatriċi jew adulti; it-tossiċità fl-għadam seħħet f'xadini ġuvenili infettati f'esponimenti għoljin ħafna wara dożaġġ taħt il-ġilda (≥ 40 -darba iżjed mill-esponiment fil-pazjenti). Sejbiet fl-istudji fuq il-firien u x-xadini indikaw li kien hemm tnaqqis konness mas-sustanza fl-assorbiment intestinali ta' phosphate b'potenzjali ta' tnaqqis sekondarju fil-BMD.

Studji ġenotossiċi żvelaw riżultati pożittivi fl-analiżi *in vitro* tal-limfoma tal-ġurdien, riżultati ekwivoċi f'wahda mir-razez użati fit-test Ames, u riżultati pożittivi b'mod dgħajef fit-test UDS f'epatociti primarji tal-far. Madankollu kienu negattivi f'analiżi *in vivo* mikronuklejari tal-mudullun tal-ġurdien.

Studji dwar il-karċinogenità orali fil-firien u ġrieden żvelaw biss inċidenza baxxa ta' tumuri tad-duwodenu f'doża estremament għolja fil-ġrieden. Dawn it-tumuri m'humiex mistennija li jkunu rilevanti għall-bniedem.

Studji dwar it-tossiċità fis-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, fertilità, tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieħ fi studji tossiċi li saru qabel u wara t-twelid f'doži li kienu tossiċi għall-omm.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Is-sustanza attiva tenofovir disoproxil u l-prodotti ta' trasformazzjoni ewlenin tagħha huma persistenti fl-ambjent.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Magnesium stearate (E572)
Microcrystalline cellulose (E460)
Starch pregelatinised

Kisja b'rita

Glycerol triacetate (E1518)
Hypromellose (E464)
Lactose monohydrate
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'ghatu li ma jinfetax mit-tfal tal-polypropylene li fih 30 pillola miksija b'rita u ġel dessikant tas-silika.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 5 ta' Frar 2002
Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Diċembru 2011

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Viread 245 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 245 mg ta' tenofovir disoproxil (b'hala fumarate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 156 mg ta' lactose (b'hala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli miksija b'rita, ċelesti ċar, forma ta' lewża, b'daqs ta' 16.8 mm x 10.3 mm, imnaqqxa fuq naħa waħda b'"GILEAD" u "4331" u fuq in-naħa l-oħra bi "300".

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Infezzjoni bl-HIV-1

Viread 245 mg pilloli miksija b'rita huma indikati flimkien ma' prodotti mediċinali oħra antiretrovirali għat-trattament ta' adulti infettati b'HIV-1.

Fl-adulti, id-dimostrazzjoni tal-benefiċċju ta' Viread f'infezzjoni bl-HIV-1 hija bbażata fuq riżultati ta' studju fuq pazjenti li qatt ma kienu ħadu terapija qabel, li jinkludu pazjenti b'ammont ta' viri għoli (> 100,000 kopja/ml) u studji li fihom Viread kien miżjud ma' sfond ta' terapija stabbli (fil-biċċa l-kbira terapija bi tliet mediċini) f'pazjenti li kienu ttrattati qabel b'antiretrovirali li garrbu falliment virologiku bikri (< 10,000 kopja/ml, bil-maġġoranza tal-pazjenti jkollhom < 5,000 kopja/ml).

Viread 245 mg pilloli miksija b'rita huma indikati wkoll għat-trattament ta' adolexxenti infettati b'HIV-1 b'reżistenza għal NRTI jew tossiċitajiet li jipprekludu l-użu ta' prodotti mediċinali primarji, li jkollhom minn 12 sa < 18-il sena.

Id-deċiżjoni li wiehed jagħzel Viread għat-trattament ta' pazjenti b'infezzjoni bl-HIV-1 li mhux l-ewwel darba li ngħataw sustanzi antiretrovirali għandha tiġi bbażata fuq testijiet tar-reżistenza virali individwali u/jew fuq il-passat mediku tat-trattament tal-pazjenti.

Infezzjoni b'epatite B

Viread 245 mg pilloli miksija b'rita huma indikati għat-trattament ta' epatite B kronika f'adulti b':

- mard tal-fwied kumpensat, b'evidenza ta' replikazzjoni virali attiva, b'livelli ta' alanine aminotransferase (ALT) fis-serum li jkunu għolja b'mod persistenti, u b'evidenza istologika ta' infjammazzjoni attiva u/jew fibrozi (ara sezzjoni 5.1).
- evidenza ta' virus tal-epatite B reżistenti għal lamivudine (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).
- mard tal-fwied mhux kumpensat (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1).

Viread 245 mg pilloli miksija b'rita huma indikati għat-trattament ta' epatite B kronika f'adolessenti li jkollhom minn 12 sa < 18-il sena b':

- mard tal-fwied kumpensat u evidenza ta' mard immuni attiv, i.e. replikazzjoni virali attiva u livelli ta' ALT fis-serum li jkunu għoljin b'mod persistenti, jew evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni moderata sa severa u/jew fibrozi. Fir-rigward tad-deċiżjoni biex jinbeda t-trattament f'pazjenti pedjatriċi, ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni HIV u/jew trattament ta' epatite B kronika.

Požoloġija

HIV-1 u Epatite B kronika

Adulti u adolessenti li għandhom minn 12 sa < 18-il sena u li jiżnu ≥ 35 kg:

Id-doża rakkomandata ta' Viread għat-trattament tal-HIV jew għat-trattament ta' l-epatite B kronika hija ta' 245 mg (pillola waħda) darba kuljum meħuda mill-ħalq mal-ikel.

Viread hu disponibbli wkoll bħala granijiet ta' 33 mg/g għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV-1 u epatite B kronika fl-adulti jew fl-adolessenti li għalihom forma ta' dożaġġ solidu mhijiex adattata.

Id-deċiżjoni biex jiġu ttrattati pazjenti pedjatriċi (adolessenti) għandha tkun ibbażata fuq konsiderazzjoni bir-reqqa tal-bżonnijiet tal-pazjent individwali u b'referenza għal-linji gwida attwali dwar it-trattament pedjatriku inkluż il-valur tal-informazzjoni istoloġika fil-linja bażi. Il-benefiċċji ta' trażzin viroloġiku fit-tul bi tkompli tat-terapija għandhom jiġu mqabbla mar-riskju ta' trattament fit-tul, li jinkludi l-iżvilupp ta' virus tal-epatite B reżistenti u l-inċertezzi fir-rigward tal-impatt fit-tul ta' tossiċità għall-għadam u renali (ara sezzjoni 4.4).

L-ALT fis-serum għandu jkun għoli b'mod persistenti għal mill-inqas 6 xhur qabel it-trattament ta' pazjenti pedjatriċi b'mard kumpensat tal-fwied minħabba epatite B kronika pożittiva għal HBeAg; u għal mill-inqas 12-il xahar f'pazjenti b'mard negattiv għal HBeAg.

It-tul tat-terapija f'pazjenti adulti u adolessenti b'epatite B kronika

L-aħjar tul tat-trattament mhux magħruf. It-twaqqif tat-trattament jista' jkun ikkunsidrat kif ġej:

- F'pazjenti b'HBeAg pożittiv mingħajr ċirrozi, it-trattament għandu jingħata għal mill-inqas 12-il xahar wara li s-serokonverżjoni ta' HBe (tnaqqis ta' HBeAg u tnaqqis ta' DNA tal-HBV b'osservazzjoni ta' anti-HBe fuq żewġ kampjuni konsekuttivi tas-serum mill-inqas 3-6 xhur bogħod minn xulxin) tkun ikkonfermata jew sakemm ikun hemm is-serokonverżjoni ta' HBs jew ikun hemm tnaqqis tal-effikaċja (ara sezzjoni 4.4). Il-livelli tal-ALT u tad-DNA tal-HBV fis-serum għandhom ikunu evalwati regolarment wara t-twaqqif tat-trattament, biex tinstab kwalunkwe rikaduta viroloġika li sseħħ wara ċertu żmien.
- F'pazjenti b'HBeAg negattiv mingħajr ċirrozi, it-trattament għandu jingħata mill-inqas sakemm ikun hemm serokonverżjoni tal-HBs jew ikun hemm evidenza ta' telf tal-effikaċja. It-twaqqif tat-trattament jista' jiġi kkunsidrat ukoll wara li jinkiseb trażzin viroloġiku stabbli (jiġifieri għal mill-inqas 3 snin) sakemm il-livelli tal-ALT u tad-DNA tal-HBV fis-serum ikunu evalwati regolarment wara t-twaqqif tat-trattament, biex tinstab kwalunkwe rikaduta viroloġika li sseħħ wara ċertu żmien. Bi trattament fit-tul għal iktar minn sentejn, hi rakkomandata evalwazzjoni mill-ġdid b'mod regolari biex tikkonferma li t-tkomplija tat-terapija magħżula tibqa' tkun adattata għall-pazjent.

F'pazjenti adulti b'mard mhux kumpensat tal-fwied jew ċirrozi, il-waqqfien tat-trattament mhux rakkomandat.

Popolazzjoni pedjatrika

Viread hu disponibbli wkoll bħala granijiet għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV-1 u epatite B kronika f'pazjenti pedjatriki li jkollhom minn sentejn sa < 12-il sena u bħala qawwiet imnaqqsa ta' pilloli għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV-1 u epatite B kronika f'pazjenti pedjatriki li għandhom minn 6 sa < 12-il sena (ara sezzjoni 5.1). Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Viread 33 mg/g granijiet u Viread 123 mg, 163 mg u 204 mg pilloli miksija b'rita.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil fi tfal infettati bl-HIV-1 jew tfal b'epatite B kronika li għandhom inqas minn sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Doża maqbuża

Jekk pazjent jinsa jiehu doża ta' Viread fi żmien 12-il siegħa mill-hin li fih tittiehed is-soltu, il-pazjent għandu jiehu Viread mal-ikel kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jiehu doża ta' Viread b'iktar minn 12-il siegħa u jkun kważi wasal il-hin għad-doża li jmiss, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ħa Viread, għandha tittiehed pillola oħra. Jekk il-pazjent jirremetti iktar minn siegħa wara li jkun ħa Viread, m'hemmx bżonn jiehu doża oħra.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx informazzjoni fuqhiex wiehed jista' jagħti rakkomandazzjoni għall-pazjenti ta' 'l fuq minn 65 sena (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali

Tenofovir huwa eliminat permezz ta' tneħħija renali u l-esponiment għal tenofovir jiżdied f'pazjenti b'disfunzjoni renali.

Adulti

Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti adulti b'indeboliment renali moderat u sever (tneħħija tal-kreatinina ta' < 50 ml/min) u dejta dwar is-sigurtà fuq tul ta' żmien ma kinitx evalwata għal indeboliment renali hafif (tneħħija tal-kreatinina ta' 50-80 ml/min). Għalhekk, f'pazjenti adulti b'indeboliment renali, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss jekk il-benefiċċji potenzjali tat-trattament jkunu kkunsidrati li jiżbqu r-riskji potenzjali. L-ghoti ta' Viread 33 mg/g granijiet biex jipprovdni doża mnaqqsa ta' kuljum ta' tenofovir disoproxil hu rakkomandat għal pazjenti adulti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 50 ml/min, li jinkludu pazjenti fuq id-dijalizi tad-demmi. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Viread 33 mg/g granijiet.

Indeboliment renali hafif (tneħħija tal-kreatinina ta' 50-80 ml/min)

Informazzjoni limitata minn studji kliniċi jissapportjaw dożaġġ ta' 245 mg darba kuljum ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'indeboliment renali hafif.

Indeboliment renali moderat (tneħħija tal-kreatinina ta' 30-49 ml/min)

Għal pazjenti li mhux kapaċi jiehdni l-formulazzjoni ta' granijiet ta' tenofovir disoproxil, intervalli mtawla tad-doża bl-użu ta' 245 mg pilloli miksija b'rita jistgħu jintużaw. L-ghoti ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil kull 48 siegħa jista' jintuża, ibbażat fuq l-immudellar ta' tagħrif farmakokinetiku ta' doża waħda f'individwi li huma negattivi għal HIV u daww li ma kienux infettati bl-HBV b'livelli differenti ta' indeboliment renali, li jinkludu mard renali fl-aħħar stadju li jeħtieġu d-dijalizi tad-demmi, iżda ma kienx ikkonfermat fl-istudji kliniċi. Għalhekk, ir-rispons kliniku għat-trattament u l-funzjoni renali għandhom ikunu mmonitorjati, mill-qrib f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina ta' < 30 ml/min) u pazjenti fuq id-dijalizi tad-demmm
Għal pazjenti li mhux kapaċi jiehdu l-formulazzjoni ta' granijiet ta' tenofovir disoproxil u bl-ebda trattament alternattiv disponibbli, intervalli mtawla tad-doża bl-użu ta' 245 mg pilloli miksija b'rita jistgħu jintużaw kif ġej:

Indeboliment renali sever: 245 mg ta' tenofovir disoproxil jistgħu jingħataw kull 72-96 siegħa (dożaġġ darbtejn fil-ġimgħa).

Pazjenti fuq id-dijalizi tad-demmm: 245 mg ta' tenofovir disoproxil jistgħu jingħataw kull 7 ijiem wara li tintemm sessjoni ta' dijalizi tad-demmm*.

Dawn l-aġġustamenti fl-intervall tad-doża ma kinux ikkonfermati fl-istudji kliniċi. Simulazzjonijiet jissuġġerixxu li intervall tad-doża mtawwal bl-użu ta' Viread 245 mg pilloli miksija b'rita mhuwiex l-aħjar għażla, u jista' jirriżulta f'żieda fit-tossicità u possibbilment f'rispons inadegwat. Għalhekk, ir-rispons kliniku għat-trattament u l-funzjoni renali għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

* Ġeneralment, dożaġġ darba f'ġimgħa jekk wiehed jassumi li qed jittiehdu tliet sessjonijiet ta' dijalizi tad-demmm kull ġimgħa, kull waħda ta' madwar 4 sigħat jew wara 12-il siegħa ta' dijalizi tad-demmm kumulattiva.

L-ebda rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ma jistgħu jingħataw għal pazjenti li ma kienux qegħdin fuq dijalizi tad-demmm bi tnehhija tal-krejinina ta' < 10 ml/min.

Pazjenti pedjatriċi

L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża m'huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Jekk Viread jitwaqqaf f'pazjenti b'epatite B kronika infettati jew mhux infettati bl-HIV, dawn il-pazjenti għandhom ikunu immonitorjati mill-qrib għal evidenza jekk l-epatite tmur għall-aħgar (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli Viread għandhom jittiehdu darba kuljum, mill-ħalq mal-ikel.

Formulazzjoni ta' granijiet ta' tenofovir disoproxil hi disponibbli għal pazjenti li jkollhom diffikultà biex jibilgħu pilloli miksija b'rita. Madankollu, f'ċirkostanzi eċċezzjonali, Viread 245 mg pilloli miksija b'rita jistgħu jingħataw wara d-disintegrazzjoni tal-pillola f'ta' l-anqas 100 ml ta' ilma, meraq tal-laring jew meraq tal-gheneb.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

L-ittestjar għall-antikorpi tal-HIV għandu jkun offrut lill-pazjenti kollha infettati bl-HBV qabel ma tinbeda t-terapija b'tenofovir disoproxil (ara hawn taħt *Ko-infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B*).

Epatite B

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li tenofovir disoproxil, ma kienx ippruvat li jelimina r-riskju ta' trażmissjoni ta' HBV lil haddiehor minn kuntatt sesswali jew tniġġiż tad-demm. Prekawzjonijiet adegwati għandhom jibqgħu jittiehdu.

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

- Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide.
- Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil.
- L-ġhoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara Sezzjoni 4.5).

Terapija tripla ma' nukleosides/nukleotides

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' falliment viroloġiku, u ta' reżistenza li titfaċċa, li sehhew it-tnejn li huma fi stadju bikri f'pazjenti bl-HIV, meta tenofovir disoproxil ngħata flimkien ma' lamivudine u abacavir, kif ukoll ma' lamivudine u didanosine bħala kors ta' ġhoti ta' darba kuljum.

Effetti renali u fuq l-għadam fil-popolazzjoni adulta

Effetti renali

Tenofovir huwa eliminat prinċipalment mill-kliewi. Kollass renali, indeboliment renali, kreatinina għolja, ipofosfatimja u tubulopatija prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi) kienu rrapportati bl-użu ta' tenofovir disoproxil fl-użu kliniku (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ renali

Hu rakkomandat li t-tnehhija tal-kreatinina tkun ikkalkulata fil-pazjenti kollha qabel ma tinbeda t-terapija b'tenofovir disoproxil u l-funzjoni renali (tnehhija tal-kreatinina u phosphate fis-serum) tkun wkoll immonitorjata wara ġimagħtejn sa erba' ġimgħat ta' trattament, wara tliet xhur ta' trattament u wara kull tlieta sa sitt xhur ta' trattament wara dak il-perjodu f'pazjenti mingħajr fatturi ta' riskju renali. F'pazjenti li qegħdin f'riskju għal indeboliment renali, monitoraġġ iktar frekwenti tal-funzjoni renali hu meħtieġ.

Immaniġġjar renali

Jekk il-phosphate fis-serum huwa < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) jew it-tnehhija tal-kreatinina tonqos għal < 50 ml/min, fi kwalunkwe pazjent adult li jkun qed jirċievi tenofovir disoproxil, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, inkluż il-kejl tal-koncentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm, tal-potassium fid-demm u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Konsiderazzjoni għandha tingħata wkoll għall-waqfien tat-trattament b'tenofovir disoproxil f'pazjenti adulti bi tnehhija tal-kreatinina mnaqqsa għal < 50 ml/min jew tnaqqis tal-phosphate fis-serum għal < 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l). L-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata.

L-ġhoti flimkien u riskju ta' tossiċità renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' jew fi żmien qasir minn meta jkun ittiegħed prodott mediċinali nefrotossiku (eż. aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin-2) għandu jiġi evitat. Jekk l-użu konkomitanti ta' tenofovir disoproxil u ta' sustanzi nefrotossiċi ma jistax jkun evitat, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata ta' kull ġimgħa.

Każijiet ta' kollass tal-kliewi akuta wara l-bidu ta' doża għolja jew mediċini multipli anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs) ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil, u b'fatturi ta' riskju għal disfunzjoni renali. Jekk tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' NSAID, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata b'mod adegwat.

Riskju oġġla ta' indeboliment renali ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil flimkien ma' impeditur ta' protease msahħaħ b'ritonavir jew cobicistat. Monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu meħtieġ f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.5). F'pazjenti b'fatturi ta' riskju renali, l-

għoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' impeditur ta' protease msahha għandu jiġi evalwat b'attenzjoni.

Tenofovir disoproxil ma' ġiex klinikament evalwat f'pazjenti li kienu qed jirċievu prodotti mediċinali li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, li jinkludi t-trasportatur enajoniku organiku uman (hOAT) tal-proteini tat-trasport 1 u 3 jew MRP 4 (eż. cidofovir, prodott mediċinali nefrotossiku magħruf). Dawn il-proteini tat-trasportatur renali jistgħu jkunu responsabbli għas-sekrezzjoni tubulari u parzjalment, għall-eliminazzjoni ta' tenofovir u cidofovir mill-kliewi. Għalhekk, il-farmakokinetiċi ta' dawn il-prodotti mediċinali, li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, li jinkludu l-proteini tat-trasport hOAT 1 u 3 jew MRP 4, jistgħu jkunu mibdula jekk ikunu mogħtija flimkien. Sakemm ma jkunx neċessarju b'mod ċar, l-użu konkomitanti ta' dawn il-prodotti mediċinali li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, mhux irrakkomandat, iżda jekk dan l-użu ma jistax ikun evitat, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata kull ġimgħa (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment renali

Is-sigurtà renali b'tenofovir disoproxil kienet studjata biss b'mod limitat hafna f'pazjenti adulti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina < 80 ml/min).

Pazjenti adulti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 50 ml/min, li jinkludu pazjenti fuq id-dijaliżi tad-demmi
Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi. Għalhekk, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss jekk il-benefiċċji potenzjali tat-trattament ikunu kkunsidrati li jiżbqu r-riskji potenzjali. F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 ml/min) u f'pazjenti li jeħtieġu dijaliżi tad-demmi, l-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat. Jekk l-ebda trattament alternattiv ma jkun disponibbli, l-intervall tad-dożaġġ għandu jkun aġġustat u l-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Effetti fuq l-għadam

Anormalitajiet fl-għadam bħal osteomalaċja li jistgħu jidhru bħala wġiħ persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li b'mod mhux frekwenti jistgħu jikkontribwixxu għal ksur jistgħu jkunu assoċjati ma' tubulopatija renali prossimali kkaġunata minn tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8).

Ġie osservat tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD, bone mineral density) b'tenofovir disoproxil fi provi kliniċi kkontrollati randomised li damu sa 144 ġimgħa f'pazjenti infettati bl-HIV jew bl-HBV (ara sezzjoni 4.8 u 5.1). Dan it-tnaqqis fil-BMD ġeneralment tjieb wara t-twaqqif tat-trattament.

Fi studji oħrajn (prospettivi u cross-sectional), l-aktar tnaqqis evidenti fil-BMD ġie osservat f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil bħala parti minn kors li fih impeditur ta' protease msahha.

B'mod globali, minhabba l-anormalitajiet fl-għadam assoċjati ma' tenofovir disoproxil u l-limitazzjonijiet ta' data fit-tul dwar l-impatt ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħha tal-għadam u r-riskju ta' ksur, korsijiet alternattivi ta' trattament għandhom jiġu kkunsidrati għal pazjenti b'osteoporozzi jew b'passat mediku ta' ksur tal-għadam.

Jekk ikun hemm suspett jew jinstabu xi anormalitajiet fl-għadam, għandha tinkiseb konsultazzjoni xierqa.

Effetti renali u fuq l-għadam fil-popolazzjoni pedjatrika

Hemm incertezzji dwar it-tossicità fl-għadam u fil-kliewi assoċjati mal-effetti fit-tul. Flimkien ma' dan, ir-riversibbiltà ta' tossicità renali ma tistax tiġi aċċertata b'mod sħiħ. Għalhekk, metodoloġija multidixxiplinarja hi rakkomandata biex wiehed jiżen b'mod adegwat fuq bażi individwali, il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju tat-trattament, biex jiġi deċiż il-monitoraġġ xieraq waqt it-trattament (li jinkludi deċiżjoni għat-twaqqif tat-trattament) u l-konsiderazzjoni tal-htieġa ta' supplimentazzjoni.

Effetti renali

Reazzjonijiet avversi renali konsistenti ma' tubulopatija renali prossimali ġew irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 li għandhom minn sentejn sa < 12-il sena fi studju kliniku GS-US-104-0352 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Monitoraġġ renali

Il-funzjoni renali (tnehhija tal-kreatinina u serum phosphate) għandha tiġi evalwata qabel it-trattament, u mmonitorata waqt it-trattament bħal fil-każ tal-adulti (ara hawn fuq).

Immaniġġjar renali

Jekk il-phosphate fis-serum ikun ikkonfermat li hu < 3.0 mg/dl (0.96 mmol/l) fi kwalunkwe pazjent pedjatriku li jkun qed jirċievi tenofovir disoproxil, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, inkluż il-kejl tal-koncentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm, tal-potassium fid-demm u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Jekk ikun hemm suspett jew jinstabu xi anormalitajiet fil-kliewi, għandha tinkiseb konsultazzjoni ma' nefrologist biex tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil. L-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata.

L-ġhoti flimkien u riskju ta' tossiċità renali

L-istess rakkomandazzjonijiet japplikaw bħal fil-każ tal-adulti (ara hawn fuq).

Indeboliment renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2). Tenofovir disoproxil m'għandux jinbeda f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali u għandu jitwaqqaf f'pazjenti pedjatriċi li jiżviluppaw indeboliment renali matul it-terapija b'tenofovir disoproxil.

Effetti fuq l-għadam

Viread jista' jikkawża tnaqqis fil-BMD. L-effetti tat-tibdil fil-BMD assoċjat ma' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam fit-tul u r-riskju futur ta' ksur mhuwiex ċerti (ara sezzjoni 5.1).

Jekk jinstabu jew ikun hemm suspett ta' xi anormalitajiet fl-għadam f'pazjenti pedjatriċi, konsultazzjoni xierqa għandha tinkiseb ma' endokrinologu u/jew nefrologu.

Mard tal-fwied

Dejta dwar is-sigurtà u l-effikaċja hi limitata ħafna f'pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied.

Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti infettati bl-HBV b'mard tal-fwied mhux kumpensat u li għandhom punteġġ ta' Child-Pugh-Turcotte (CPT) ta' > 9. Dawn il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju oġġla li jkollhom reazzjonijiet avversi serji tal-fwied jew tal-kliewi. Għalhekk, il-parametri tal-fwied, tal-marrara u tal-kliewi għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Epatite li tmur għall-aġġar

Għall-aġġar waqt it-trattament: Epatite B kronika li tmur għall-aġġar spontanjament hija relattivament komuni u kkaratterizzata minn żidiet temporanji fl-ALT tas-serum. Wara li tinbeda terapija antivirali, l-ALT tas-serum jista' jiżdied f'xi pazjenti (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti b'mard tal-fwied kumpensat, dawn iż-żidiet fl-ALT tas-serum ġeneralment ma jkunux akkompanjati minn żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' bilirubina fis-serum jew dikumpensazzjoni epatika. Pazjenti b'ċirrozi jistgħu jkunu f'riskju oġġla għal dikumpensazzjoni epatika wara li l-epatite tmur għall-aġġar u għalhekk għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija.

Għall-aġġar wara t-twaqqif tat-trattament: Epatite li tmur għall-aġġar b'mod akut kienet irrappurtata ukoll f'pazjenti li kienu waqqfu t-terapija kontra epatite B. Epatite li marret għall-aġġar wara t-trattament normalment kienet assoċjata ma' żieda fid-DNA tal-HBV, u fil-maġġoranza tagħha dehret li hija limitata. Madankollu, epatite li tmur għall-aġġar b'mod sever, li jinkludu fatalitajiet, kienet

rrappurtata. Il-funzjoni epatika għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib, ripetutament, b'eżaminazzjonijiet kliniċi u tal-laboratorju għal mill-inqas 6 xhur wara t-twaqqif tat-terapija kontra epatite B. Jekk ikun xieraq, it-tkomplija mill-ġdid tat-terapija kontra epatite B tista' tkun meħtieġa. F'pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat, għax li l-epatite tmur għall-aġġar wara t-trattament jista' jwassal għal dikumpensazzjoni epatika.

Mard tal-fwied li jmur għall-aġġar huwa serju b'mod speċjali, u xi kultant ikunu fatali f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat.

Ko-infezzjoni bl-epatite Ċ jew D: M'hemm l-ebda dejta dwar l-effikaċja ta' tenofovir f'pazjenti ko-infettati bil-virus ta' l-epatite Ċ jew D.

Ko-infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B: Minhabba r-riskju ta' żvilupp ta' reżistenza mill-HIV, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss bħala parti minn kors ta' kumbinazzjoni antiretrovirali xieraq f'pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV. Pazjenti li diġà jbatu minn disfunzjoni tal-fwied, li tinkludi epatite kronika attiva, għandhom żieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata (CART) u jeħtieġ li jiġu monitorjati skond il-prattika normali. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard tal-fwied qed imur għall-aġġar f'pazjenti bħal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom ikunu kkunsidrati. Madankollu, wiehed għandu jinnota li żidiet fl-ALT jistgħu jkunu parti mit-tneħħija tal-HBV matul terapija b'tenofovir, ara hawn fuq *Epatite li tmur għall-aġġar*.

Użu ta' ċerti sustanzi antivirali kontra l-virus tal-epatite Ċ

L-ġoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil ma' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ġie muri li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma, speċjalment meta jintuża flimkien ma' kors għal HIV li fih tenofovir disoproxil u potenzjatur farmaċewtiku (ritonavir jew cobicistat). Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fl-ambjent ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmaċewtiku għadha ma ġietx stabbilita. Ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mal-ġoti fl-istess hin ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ma' tenofovir disoproxil mogħti flimkien ma' impeditur tal-protease ta' HIV imsaħħaħ (eż. atazanavir jew darunavir) għandhom jiġu kkunsidrati, b'mod partikolari f'pazjenti b'riskju miżjud ta' disfunzjoni renali. Pazjenti li rċievu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir fl-istess hin ma' tenofovir disoproxil u impeditur tal-protease ta' HIV imsaħħaħ għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-dem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effetti tat-trattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-dem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Disfunzjoni tal-mitokondrija wara esponiment in utero

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti t-trattament b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rappurtati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtropenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li dehru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija esposta fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikolari riżultati newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-

rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisja tqal għall-prevenzjoni tat-trażmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tar-riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali tista' sseħħ u tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati matul l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġi evalwat u t-trattament jinbeda meta meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li tkun ġejja minn hafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' l-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oġġla tal-piż tal-ġisem), kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jiehdu parir mediku jekk ikollhom uġiġħ fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

Anzjani

Tenofovir disoproxil ma ġiex studjat f'pazjenti li jkollhom iktar minn 65 sena. Pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni renali; għalhekk għandha tingħata attenzjoni partikulari meta pazjenti anzjani jkunu qed jingħataw it-trattament b'tenofovir disoproxil.

Eċċipjenti

Viread pilloli miksija b'rita ta' 245 mg fihom lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditariji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Ibbażat fuq riżultati ta' esperimenti *in vitro* u r-rotta ta' l-eliminazzjoni magħrufa ta' tenofovir, il-potenzjal għall-interazzjonijiet medjata minn CYP450 li tinvolvi tenofovir ma' prodotti mediċinali oħra hija baxxa.

L-użu fl-istess hin mhuwiex rakkomandat

Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide.

Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil.

Didanosine

L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 1).

Prodotti medicinali eliminati mill-kliwi

Minhabba li tenofovir hu primarjament eliminat mill-kliwi, l-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' prodotti medicinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliwi jew jikkompetu ghas-sekrezzjoni tubulari attiva permezz tal-proteini tat-trasport hOAT 1, hOAT 3 jew MRP 4 (eż. cidofovir) jistghu jżidu l-koncentrazzjonijiet fis-serum ta' tenofovir u/jew il-prodotti medicinali li jinghataw flimkien.

L-użu ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' jew fi żmien qasir minn meta jkun ittiehed prodott medicinali nefrotossiku għandu jiġi evitat. Xi eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin-2 (ara sezzjoni 4.4).

Billi tacrolimus jista' jaffettwa l-funzjoni renali, monitoraġġ mill-qrib tad-doża hu rakkomandat meta jinghata flimkien ma' tenofovir disoproxil.

Interazzjonijiet oħra

Interazzjonijiet bejn tenofovir disoproxil u prodotti medicinali oħrajn huma elenkati fit-Tabella 1 hawn taht (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”, darbtejn kuljum b'“b.i.d.” u darba kuljum bi “q.d.”).

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn tenofovir disoproxil u prodotti medicinali oħrajn

Prodott medicinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-medicina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Impedituri ta' protease		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: L-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: L-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max} , C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
NRTIs		
Didanosine	L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jirriżulta f'żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistemiku għad-didanosine.	Mhux rakkomandat li tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' didanosine (ara sezzjoni 4.4). Żieda fl-esponiment sistemiku għal didanosine tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine. B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika li kultant kienu fatali. L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-għadd ta' ċelluli CD4, possibbilment minħabba interazzjoni intraċellulari li żżid didanosine fosforilat (jigifieri attiv). Dożaġġ imnaqqas ta' 250 mg didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' rapporti ta' rati għoljin ta' falliment viroloġiku f'diversi kumbinazzjonijiet li kienu ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C_{max} : ↔	Tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil (ara sezzjoni 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C_{max} : ↔	L-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil ingħata flimkien ma' entecavir.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sustanzi antivirali tal-virus tal-Epatite Ċ		
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_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 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_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 41% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u lopinavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 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_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' efavirenz huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir. Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' korsijiet li fihom efavirenz mhux rakkomandat.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi wżata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

¹ Dejta ġġenerata minn dożaġġ simultanju b'ledipasvir/sofosbuvir. Għoti mqassam (f'intervalli ta' 12-il siegħa) ipprova riżultati simili.

² Il-metabolit predominanti ta' sofosbuvir fiċ-ċirkolazzjoni.

³ Studju mwettaq b'voxilaprevir 100 mg addizzjonali sabiex jinkisbu l-esponimenti għal voxilaprevir mistennija f'pazjenti infettati b'HCV.

Studji li saru bi prodotti mediċinali oħra

Ma kien hemm l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil ingħata flimkien ma' emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (imsaħħaħ b'ritonavir), methadone, ribavirin, rifampicin, tacrolimus, jew il-kontraċettiv ormonali norgestimate/ethinyl oestradiol.

Tenofovir disoproxil għandu jittiehed mal-ikel, għax dan isaħħaħ il-biodisponibilità ta' tenofovir (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (iktar min 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid assoċjati ma' tenofovir disoproxil. Studji f'annimali ma urewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' tenofovir disoproxil jista' jkun ikkonsidrat waqt it-tqala, jekk hemm il-bżonn għalih.

Fil-letteratura, l-esponiment għal tenofovir disoproxil fit-tielet trimestru tat-tqala ntweraw li jnaqqas ir-riskju ta' trażmissjoni ta' HBV mill-omm għat-tarbija jekk tenofovir disoproxil jingħata lil ommijiet, flimkien ma' globulina immuni tal-epatite B u tilqima tal-epatite B fit-trabi.

Fi tliet provi kliniċi kkontrollati, total ta' 327 mara tqila b'infezzjoni kronika ta' HBV ingħataw tenofovir disoproxil (245 mg) darba kuljum mill-ġimgħa 28 sal-ġimgħa 32 tat-tqala sa minn xahar sa xahrejn wara l-ħlas; in-nisa u t-trabi tagħhom ġew segwiti sa 12-il xahar wara t-twelid. Minn din id-data ma ħareġ l-ebda sinjal ta' sigurtà.

Treddiġh

Ġeneralment, jekk it-tarbija tat-twelid tkun immaniġġjata b'mod adegwat għall-prevenzjoni tal-epatite B mat-twelid, omm bl-epatite B tista' tredda' lit-tarbija tagħha.

Tenofovir huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi ħafna u l-esponiment tat-trabi mill-ħalib tas-sider huwa kkunsidrat żgħir ħafna. Għalkemm id-*data* fit-tul hija limitata, ma għet irrappurtata l-ebda reazzjoni avversa fi trabi mreda', u ommijiet infettati bl-HBV li jużaw tenofovir disoproxil jistgħu jreddgħu.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

Hemm dejta klinika limitata dwar l-effett ta' tenofovir disoproxil fuq il-fertilità. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena fuq il-fertilità minn tenofovir disoproxil.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li l-isturdament kien irrappurtat waqt it-trattament b'tenofovir disoproxil.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

HIV-1 u epatite B: F'pazjenti li jkunu qed jirċievu tenofovir disoproxil, avvenimenti rari ta' indeboliment renali, kollass renali u avvenimenti mhux komuni ta' tubulopatija renali prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi), li xi kultant wasslu għal anormalitajiet fl-għadam (li b'mod mhux frekwenti jikkontribwixxu għal ksur) kienu rrappurtati. Monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat għal pazjenti li jkunu qed jirċievu Viread (ara sezzjoni 4.4).

HIV-1: Madwar terz tal-pazjenti jistgħu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi wara t-trattament b'tenofovir disoproxil meta mogħti ma' mediċini antiretrovirali oħra. Dawn ir-reazzjonijiet is-soltu huma effetti gastro-intestinali minn ħfief sa moderati. Madwar 1% tal-pazjenti adulti li ħadu t-trattament b'tenofovir disoproxil ma komplewx it-trattament minħabba l-effetti gastro-intestinali.

Epatite B: Madwar kwart tal-pazjenti jistgħu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi wara t-trattament b'tenofovir disoproxil, li l-biċċa l-kbira tagħhom ikunu ħfief. Fi studji kliniċi li saru fuq pazjenti infettati bl-HBV, l-iktar reazzjoni avversa għal tenofovir disoproxil li seħħet b'mod frekwenti kienet tqalligh (5.4%).

Epatite li tmur għall-aġġar b'mod akut kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu t-trattament kif ukoll f'pazjenti li waqqfu t-terapija kontra epatite B (ara sezzjoni 4.4).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

L-istima ta' reazzjonijiet avversi għal tenofovir disoproxil hi bbażata fuq dejta dwar is-sigurtà minn esperjenza minn studji kliniċi u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi kollha huma ppreżentati f'Tabella 2.

Studji kliniċi dwar HIV-1: L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studju kliniku dwar HIV-1 hija bbażata fuq l-esperjenza miksuba f'żewġ studji f'653 pazjent esperjenzati bit-trattament li rċiew trattament b'tenofovir disoproxil (n = 443) jew placebo (n = 210) ikkombinati ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra għal 24 ġimgħa u ukoll fi studju komparattiv double-blind ikkontrollat li fih 600 pazjent li qatt ma kienu ħadu trattament qabel, irċiew it-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil (n = 299) jew stavudine (n = 301) ikkombinati ma' lamivudine u efavirenz għal 144 ġimgħa.

Studji kliniċi dwar epatite B: L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studju kliniku dwar HBV hija primarjament ibbażata fuq l-esperjenza f'żewġ studji komparattivi, double-blind u kkontrollati fuq 641 pazjent adult b'epatite B kronika u mard tal-fwied kumpensat li rċieww trattament b'tenofowir disoproxil 245 mg kuljum (n = 426) jew adefowir dipivoxil 10 mg kuljum (n = 215) għal 48 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati bit-tkomplija tat-trattament għal 384 ġimgħa kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta' tenofowir disoproxil. Wara tnaqqis inizjali ta' madwar -4.9 ml/min (bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft-Gault) jew -3.9 ml/min/1.73 m² (bl-użu tal-ekwazzjoni tal-modifikazzjoni tad-dieta f'mard renali [MDRD]) wara l-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament, ir-rata ta' tnaqqis annwali wara l-linja bażi tal-funzjoni renali rrappurtata f'pazjenti ttrattati b'tenofowir disoproxil kienet ta' -1.41 ml/min kull sena (bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft-Gault) u -0.74 ml/min/1.73 m² kull sena (bl-użu tal-ekwazzjoni MDRD).

Pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat: Il-profil tas-sigurtà ta' tenofowir disoproxil f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat kien evalwat fi studju (GS-US-174-0108) double-blind, ikkontrollat b'mod attiv li fih il-pazjenti adulti rċieww trattament b'tenofowir disoproxil (n = 45) jew emtricitabine flimkien ma' tenofowir disoproxil (n = 45) jew entecavir (n = 22) għal 48 ġimgħa.

Fil-fergħa tal-istudju dwar tenofowir disoproxil, 7% tal-pazjenti waqqfu t-trattament minhabba avveniment avvers; 9% tal-pazjenti kellhom żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl sa ġimgħa 48; ma kien hemm l-ebda differenzi statistikament sinifikanti bejn il-fergħat tal-istudju dwar tenofowir kombinat u l-fergħa tal-istudju dwar entecavir. Wara 168 ġimgħa, 16% (7/45) tal-grupp ta' tenofowir disoproxil, 4% (2/45) tal-grupp ta' emtricitabine u tenofowir disoproxil, u 14% (3/22) tal-grupp ta' entecavir esperjenzaw nuqqas ta' tollerabilità. Tlettax fil-mija (6/45) tal-grupp ta' tenofowir disoproxil, 13% (6/45) tal-grupp ta' emtricitabine u tenofowir disoproxil, u 9% (2/22) tal-grupp ta' entecavir kellhom żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl.

F'ġimgħa 168, f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat, ir-rata ta' mewt kienet ta' 13% (6/45) fil-grupp ta' tenofowir disoproxil, 11% (5/45) fil-grupp ta' emtricitabine u tenofowir disoproxil u 14% (3/22) fil-grupp ta' entecavir. Ir-rata ta' karċinoma epatoċellulari kienet ta' 18% (8/45) fil-grupp ta' tenofowir disoproxil, 7% (3/45) fil-grupp ta' emtricitabine u tenofowir disoproxil u 9% (2/22) fil-grupp ta' entecavir.

Individwi b'punteġġ għoli ta' CPT fil-linja bażi kienu f'riskju ogħla li jiżviluppaw avvenimenti avversi serji (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'epatite B kronika reżistenti għal lamivudine: L-ebda reazzjonijiet avversi ġodda għal tenofowir disoproxil ma kienu identifikati minn studju randomised u double-blind (GS-US-174-0121) li fih 280 pazjent reżistenti għal lamivudine irċieww trattament b'tenofowir disoproxil (n = 141) jew emtricitabine/tenofowir disoproxil (n = 139) għal 240 ġimgħa.

Ir-reazzjonijiet avversi b'raba suspetta (almenu possibbli) mat-trattament huma elenkati hawn taħt skond il-klassi ta' sistema ta' l-organi fil-ġisem u skond il-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Il-frekwenza hija deskritta bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$) jew rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$).

Tabella 2: Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofowir disoproxil bbażat fuq studju kliniku u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Frekwenza	Tenofowir disoproxil
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	
Komuni ħafna:	ipofosfatimja ¹
Mhux komuni:	ipokalmimja ¹
Rari:	aċidożi lattika

Frekwenza	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni ħafna:	sturdament
Komuni:	uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	
Komuni ħafna:	dijarrea, rimettar, tqalligħ
Komuni:	uġiġħ addominali, nefħa addominali, gass fl-istonku
Mhux komuni:	pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	
Komuni:	żieda fit-transaminases
Rari:	stejatożi epatika, epatite
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	
Komuni ħafna:	raxx
Rari:	aŋġjoedema
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	
Komuni:	tnaqqs fid-densità minerali tal-ġħadam ³
Mhux komuni:	rabdomijolosi ¹ , dgħjufija fil-muskoli ¹
Rari:	osteomalaċja (li tidher bħala wġiġħ fl-ġħadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) ^{1,2} , majopatija ¹
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinara:</i>	
Mhux komuni:	żieda fil-kreatinina, tubulopatija renali prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi)
Rari:	kollass tal-kliwi akut, kollass tal-kliwi, nekrozi tubulari akuta, nefrite (li tinkludi nefrite interstizzjali akuta) ² , dijabete <i>insipidus</i> nefroġenika
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Komuni ħafna:	astenja
Komuni:	għeja kbira

¹ Din ir-reazzjoni avversa tista' sseħħ bħala konsegwenza ta' tubulopatija renali prossimali. Mhijiex ikkunsidrata li hi assoċjata b'mod kawżali ma' tenofovir disoproxil fl-assenza ta' din il-kundizzjoni.

² Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq iżda mhux osservata fi studji kliniċi kkontrollati randomised jew il-programm ta' aċċess imkabbar ta' tenofovir disoproxil. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stmata mill-kalkulazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal tenofovir disoproxil fi studji kliniċi kkontrollati randomised u l-programm ta' aċċess imkabbar (n = 7,319).

³ Il-frekwenza ta' din ir-reazzjoni avversa kienet stmata abbażi ta' data dwar is-sigurtà dderivata minn studji kliniċi differenti b'TDF f'pazjenti infettati bl-HBV. Ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

HIV-1 u epatite B:

Indeboliment renali

Billi Viread jista' jikkawża ħsara renali, il-monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 *Sommarju tal-profil tas-sigurtà*). Tubulopatija renali prossimali ġeneralment fieqet jew marret għall-aħjar wara t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Madankollu, f'xi pazjenti, tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina m'għaddietx kompletament minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Pazjenti f'riskju ta' indeboliment renali (bħal pazjenti b'fatturi ta' riskju renali fil-linja bażi, mard ta' l-HIV li jkun fi stadju avanzat, jew pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali nefrotossici fl-istess ħin) għandhom riskju akbar li jkollhom irkupru mhux komplet tal-funzjoni renali minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Aċidożi lattika

Kienet rappurtata każijiet ta' aċidożi lattika b'tenofovir disoproxil waħdu jew flimkien ma' antiretrovirali oħra. Pazjenti li għandhom fatturi li jippredisponu bħal pazjenti b'marda mhux kumpensata tal-fwied, jew pazjenti li jirċievu mediċini fl-istess waqt magħrufa li jikkawżaw aċidożi lattika huma f'riskju akbar li jkollhom aċidożi lattika severa waqt trattament b'tenofovir disoproxil, inklużi riżultati fatali.

HIV-1:

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu tar-riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi

Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan il-mard mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Epatite B:

Epatite li tmur għall-aġġar waqt it-trattament

Fi studji fuq pazjenti li qatt ma' ngħataw nukleosides zidiet tal-ALT waqt it-trattament ta' > 10 darbiet iżjed mill-ULN (limitu ta' fuq tan-normal) u iktar mid-doppju tal-linja bażi seħħew fi 2.6% tal-pazjenti li kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil. Żidiet tal-ALT waqt it-trattament kellhom medjan ta' ħin biex jibdew ta' 8 ġimgħat, fiequ bit-tkomplija tat-trattament, u, fil-maġġoranza tal-każijiet, kienu assoċjati ma' tnaqqis ta' $\geq 2 \log_{10}$ kopja/ml ta' ammont virali li seħħ qabel jew fl-istess ħin maż-żieda fl-ALT. Il-monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni epatika hu rakkomandat matul it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Epatite li tmur għall-aġġar wara t-twaqqif tat-trattament

F'pazjenti infettati bl-HBV, evidenza klinika u mil-laboratorju ta' epatite li tmur għall-aġġar seħħew wara t-twaqqif tat-terapija tal-HBV (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq żewġ studji randomised (studji GS-US-104-0321 u GS-US-104-0352) f'184 pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 (minn età ta' sentejn sa < 18-il sena) li rċiew it-trattament b'tenofovir disoproxil (n = 93) jew bil-plaċebo/komparatur attiv (n = 91) flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra għal 48 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċiew trattament b'tenofovir disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjoni 4.8 *Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi* u 5.1).

Tnaqqis fil-BMD ġie rrappurtat f'pazjenti pedjatriċi. F'adolesxenti infettati b'HIV-1, il-punteġġi Ż tal-BMD osservati f'individwi li rċiew tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċiew plaċebo. Fi tfal infettati b'HIV-1, il-punteġġi Ż tal-BMD osservati f'individwi li qalbu għal tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li baqgħu fuq il-kors tagħhom li kien fih stavudine jew zidovudine (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Fi studju GS-US-104-0352, 8 minn 89 pazjent pedjatriku (9.0%) esposti għal tenofovir disoproxil (esponiment medjan ta' tenofovir disoproxil ta' 331 ġimgħa) waqqfu l-mediċina tal-istudju minħabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija renali prossimali, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil. Seba' pazjenti kellhom rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata (GFR) b'valuri bejn 70 u 90 mL/min/1.73 m². Fosthom, 3 pazjenti kellhom tnaqqis klinikament sinifikanti fil-GFR stmat li marret għall-aħjar wara li twaqqaf tenofovir disoproxil.

Epatite B kronika

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq studju randomised (studju GS-US-174-0115) f'106 pazjenti adolexxenti (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) b'epatite B kronika li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) jew placebo (n = 54) għal 72 ġimgħa u studju randomised (Studju GS-US-174-0144) f'89 pazjent b'epatite B kronika (b'età minn sentejn sa < 12-il sena) li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil (n = 60) jew placebo (n = 29) għal 48 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċiew it-trattament b'tenofovir disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.8 *Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi* u 5.1).

Tnaqqis fil-BMD ġie osservat f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HBV b'età minn sentejn sa < 18-il sena. Il-punteġġi Z tal-BMD osservati f'individwi li rċiew tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċiew placebo (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Popolazzjoni(jiet) speċjali ohrajn

Anzjani

Tenofovir disoproxil ma ġiex studjat f'pazjenti li jkollhom iktar minn 65 sena. Pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni renali, għalhekk għandha tingħata attenzjoni partikulari meta pazjenti anzjani jkun qad jingħataw it-trattament b'tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment renali

Billi tenofovir disoproxil jista' jikkawża tossiċità renali, monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu rakkomandat f'pazjenti adulti b'indeboliment renali ttrattati b'Viread (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2). L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.**

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Jekk isehh każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3), u t-trattament ta' appoġġ regolari għandu jingħata kif meħtieġ.

Immanigġjar

Tenofovir jista' jitneħħa permezz ta' dijalizi tad-demmi; it-tneħħija b'dijalizi tad-demmi medjana ta' tenofovir hi ta' 134 ml/min. Mhux magħruf jekk tenofovir jistax jitneħħa permezz ta' dijalizi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; impedituri ta' nukleoside u nukleotide reverse transcriptase, Kodiċi ATC: J05AF07

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Tenofovir disoproxil fumarate huwa sustanza ta' fumarate tal-prodroga tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil huwa assorbit u mibdul għas-sustanza attiva tenofovir, li hija analoga ta' nukleoside monophosphate (nukleotide). Imbagħad tenofovir jinbidel għall-metabolit attiv, tenofovir diphosphate, terminatur tal-katina obligata, permezz ta' enzimi ċellulari espressi b'mod konstitutiv. Il-ħin biex il-livell ta' tenofovir diphosphate jonqos bin-nofs huwa ta' 10 sigħat ġewwa ċ-ċellula f'celluli

mononukleari tad-demmm periferali (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) attivati u 50 siegħa f'dawk li qed jistrieħu. Tenofovir diphosphate jinibixxi l-polimerases tar-reverse transcriptase tal-HIV-1 u l-polymerase tal-HBV permezz ta' kompetizzjoni diretta li tehel mas-sottostrat naturali tad-deoxyribonukleotide u, wara l-inkorporazzjoni ġod-DNA, permezz tat-terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Tenofovir diphosphate huwa impeditur dghajef tal-polimerases ċellulari α , β , u γ . F'konċentrazzjonijiet sa 300 $\mu\text{mol/l}$, tenofovir ma wera l-ebda effett fuq is-sintesi mitokondrijali tad-DNA jew fuq il-produzzjoni ta' l-aċidu lattiku f'assay *in vitro*.

Dejta dwar l-HIV

Attività antivirali HIV in vitro: Il-konċentrazzjoni ta' tenofovir meħtieġa għall-inibizzjoni ta' 50% (EC_{50}) ta' l-istrejn naturali mrobbi fil-laboratorju HIV-1_{IIIB} huwa 1-6 $\mu\text{mol/l}$ f'razza ta' ċelluli tal-limfojdi u 1.1 $\mu\text{mol/l}$ kontra HIV-1 primarja sottotip B iżolati f'PBMCs. Tenofovir huwa ukoll attiv kontra s-sottotipi A, C, D, E, F, G, u O ta' HIV-1 u kontra HIV_{BaL} f'ċelluli makrofagi/monocistiċi primarji. Tenofovir juri attività *in vitro* kontra HIV-2, b' EC_{50} ta' 4.9 $\mu\text{mol/l}$ f'ċelluli MT-4.

Reżistenza: Strejns ta' HIV-1 bi tnaqqis fis-sensittività għal tenofovir u b'mutazzjoni K65R f'reverse transcriptase intagħżlu *in vitro* u f'xi pazjenti (ara Effikaċja klinika u sigurtà). Tenofovir disoproxil għandu jkun evitat f'pazjenti li mhux l-ewwel darba li ngħataw sustanzi antiretrovirali bi strejns bil-mutazzjoni K65R (ara sezzjoni 4.4). Barra minn hekk, sostituzzjoni K70E f'HIV-1 reverse transcriptase intgħażlet minn tenofovir u tirriżulta fis-sensittività mnaqqsa ta' livell baxx għal tenofovir.

Studji kliniċi fuq pazjenti esperjenzati bit-trattament evalwaw l-attività kontra l-HIV ta' tenofovir disoproxil 245 mg kontra strejns ta' HIV-1 b'reżistenza għal impedituri ta' nukleoside. Ir-riżultati jindikaw li pazjenti li l-marda tal-HIV tagħhom kellha 3 jew aktar mutazzjonijiet assoċjati ma' l-analogi ta' thymidine (TAMs) li kienu jinkludu l-mutazzjoni M41L jew L210W reverse transcriptase wrew tnaqqis fir-respons għat-terapija ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effetti ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1 esperjenzati bit-trattament u pazjenti li qatt ma kienu ħadu terapija qabel ġew ippruvati fi provi fuq medda ta' 48 ġimgħa u 144 ġimgħa rispettivament.

Fl-istudju GS-99-907, 550 pazjenti adulti esperjenzati bit-trattament kienu ttrattati bi placebo jew 245 mg tenofovir disoproxil għal 24 ġimgħa. Il-medja bażi ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4 kien ta' 427 ċelluli/ mm^3 , il-medja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 3.4 $\log_{10}$ kopja/ml (78% tal-pazjenti kellhom ammont ta' viri ta' < 5,000 kopja/ml) u d-dewmien medju tat-trattament għal HIV mogħti qabel kien ta' 5.4 snin. L-analiżi ġenotipika bażi ta' HIV iżolati minn 253 pazjenti wriet li 94% tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet reżistenti għal HIV-1 assoċjati ma' l-impedituri ta' nukleoside reverse transcriptase, 58% kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' l-impedituri ta' protease u 48% kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' l-impedituri ta' non-nukleoside reverse transcriptase.

F'Ġimgħa 24, il-bidla medja imkejla fuq ħin bil-linja bażi f' $\log_{10}$ livelli ta' plazma HIV-1 RNA (DAVG_{24}) kienet ta' -0.03 $\log_{10}$ kopja/ml u ta' -0.61 $\log_{10}$ kopja/ml għall-placebo u reċipjenti ta' 245 mg tenofovir disoproxil ($p < 0.0001$). Differenza sinifikanti fl-istatistika favur 245 mg tenofovir disoproxil dehret fil-bidla medja imkejla fuq ħin minn linja bażi f'Ġimgħa 24 (DAVG_{24}) għall-għadd ta' CD4 (+13 ċelluli/ mm^3 għal 245 mg tenofovir disoproxil kontra -11 ċelluli/ mm^3 għall-placebo, valur $p = 0.0008$). Ir-reazzjoni antivirali għal tenofovir disoproxil kienet tajba tul it-48 ġimgħa (DAVG_{48} kien ta' -0.57 $\log_{10}$ kopja/ml, il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt 400 jew 50 kopja/ml kien ta' 41% u 18% rispettivament). Tmien pazjenti (2%) li ħadu t-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil 245 mg żviluppaw il-mutazzjoni K65R matul l-ewwel 48 ġimgħa.

Il-fażi ta' l-istudju GS-99-903 ikkontrollat b'mod attiv li sar matul 144 ġimgħa u double-blind evalwa l-effiċjenza u s-sigurtà ta' 245 mg tenofovir disoproxil kontra stavudine meta użat f'kombinazzjoni ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1, li qatt ma ħadu terapija antiretrovirali. Il-medja tal-linja bażi ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4 kien ta' 279 ċellula/ mm^3 , il-medja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 4.91 $\log_{10}$ kopja/ml, 19% tal-pazjenti kellhom infezzjoni sintomatika ta' HIV-1

u 18% kellhom AIDS. Il-pazjenti kienu mqassmin skond il-linja bażi HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4. Tlieta u erbghin fil-mija tal-pazjenti kellhom ammont ta' viri bażi ta' > 100,000 kopja/ml u 39% kellhom għadd taċ-ċelluli CD4 < 200 ċellula/ml.

B'analizi bil-hsieb li tfejjaq (tagħrif nieqes u tibdil fit-terapija antiretrovirali (ART) hu kkunsidrat bħala falliment), il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt 1-400 kopja/ml u 1-50 kopja/ml fl-48 ġimgħa ta' trattament kien ta' 80% u 76% rispettivament fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, meta mqabbel ma' 84% u 80% fil-fergħa ta' stavudine. F'144 ġimgħa, il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt 1-400 kopja/ml u 1-50 kopja/ml kien ta' 71% u 68% rispettivament fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, meta mqabbel ma' 64% u 63% fil-fergħa ta' stavudine.

Il-bidla medja tal-linja bażi għal HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4 fi 48 ġimgħa ta' trattament kienu simili fiż-żewġ gruppi li ħadu t-trattament (-3.09 u -3.09 log₁₀ kopja/ml; +169 u 167 ċellula/mm³ fil-gruppi ta' 245 mg tenofovir disoproxil u stavudine, rispettivament). F'144 ġimgħa ta' trattament, il-bidla medja mil-linja bażi baqgħet simili fiż-żewġ gruppi li ħadu t-trattament (-3.07 u -3.03 log₁₀ kopja/ml; +263 u +283 ċellula/mm³ fil-gruppi ta' 245 mg tenofovir disoproxil u stavudine, rispettivament). Reazzjoni konsistenti għat-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil dehret irrispettivament mil-linja bażi ta' HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4.

Il-mutazzjoni f'K65R sehħet f'percentwal kemmxejn oghla ta' pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil milli fil-grupp ta' kontroll attiv (2.7% kontra 0.7%). Reżistenza għal efavirenz jew lamivudine jew sehħet qabel jew fl-istess hin ma' l-iżvilupp ta' K65R fil-każijiet kollha. Tmien pazjenti kellhom HIV li wriet K65R fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, 7 minn dawn il-każijiet sehħew matul l-ewwel 48 ġimgħa tat-trattament u l-aħħar wiehed sehħ fis-96 ġimgħa. L-ebda żvilupp ieħor ta' K65R ma kien osservat sal-144 ġimgħa. Pazjent wiehed fil-parti tal-istudju dwar tenofovir disoproxil żviluppa s-sostituzzjoni K70E fil-virus tiegħu. Miż-żewġ analiżi ġenotipiċi u fenotipiċi ma' kienx hemm evidenza ta' rotot oħra għar-reżistenza għal tenofovir.

Dejta dwar l-HBV

Attività antivirali tal-HBV in vitro: L-attività antivirali *in vitro* ta' tenofovir kontra l-HBV kienet evalwata fir-razza ta' ċelluli HepG2 2.2.15. Il-valuri EC₅₀ għal tenofovir kienu fil-medda ta' 0.14 sa 1.5 µmol/l, bil-valuri CC₅₀ (50% ta' konċentrazzjoni taċ-ċitotossicità) ta' > 100 µmol/l.

Reżistenza: Ma kienu identifikati l-ebda mutazzjonijiet tal-HBV assoċjati mar-reżistenza għal tenofovir disoproxil (ara Effikaċja klinika u sigurtà). F'assaggi bbażati fuq iċ-ċelluli, strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtV173L, rtL180M, u rtM204I/V assoċjati ma' reżistenza għal lamivudine u telbivudine, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 0.7 sa 3.4 darbiet iktar minn dik ta' l-istrejn naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V u rtM250V assoċjati ma' reżistenza għal entecavir, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 0.6 sa 6.9 darbiet iktar minn dik ta' l-istrejn naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu mutazzjonijiet rtA181V u rtN236T assoċjati ma' reżistenza għal adefovir, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 2.9 sa 10 darbiet iktar minn dik ta' l-istrejn naturali tal-virus. Viruses li kien fihom il-mutazzjoni rtA181T baqgħu sensitivi għal tenofovir b'valuri EC₅₀ li kienu 1.5 drabi iżjed minn dik ta' l-istrejn naturali tal-virus.

Effikaċja klinika u sigurtà

Id-dimostrazzjoni tal-benefiċċju ta' tenofovir disoproxil f'mard kumpensat u mhux kumpensat hi bbażata fuq risponsi viroloġiċi, bijokimiċi u seroloġiċi f'pazjenti adulti b'epatite B kronika b'HBeAg pożittiv u b'HBeAg negattiv. Pazjenti ttrattati kienu jinkludu dawk li qatt ma kienu ħadu terapija qabel, dawk li ngħataw lamivudine, dawk li ngħataw adefovir dipivoxil u pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi. Intwera wkoll benefiċċju bbażat fuq risponsi istoloġiċi f'pazjenti kumpensati.

Esperjenza f'pazjenti b'mard tal-fwied kumpensat f'ġimgħa 48 (studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103)

Riżultati wara 48 ġimgħa minn żewġ studji ta' fażi 3 li kienu randomised u double-blind li qabblu tenofovir disoproxil ma' adefovir dipivoxil f'pazjenti adulti b'mard tal-fwied kumpensat huma

ppreżentati f'Tabella 3 hawn taħt. Studju GS-US-174-0103 twettaq fuq 266 (randomised u ttrattati) pazjenti li kienu HBeAg pożittivi filwaqt li studju GS-US-174-0102 twettaq fi 375 (randomised u ttrattati) pazjenti li kienu HBeAg negattivi u HBeAb pożittivi.

F'dawn iż-żewġ studji, tenofovir disoproxil kien superjuri b'mod sinifikanti għal adefovir dipivoxil għal-fini tal-effikaċja primarja ta' rispons shih (definit b'hala livelli tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml u titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-aġġar il-fibrozi ta' Knodell). It-trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kien ukoll assoċjat ma' porzjonijiet akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, meta mqabbel mat-trattament b'adefovir dipivoxil 10 mg. Iż-żewġ trattamenti pproduċew riżultati simili fir-rigward ta' rispons istoloġiku (definit b'hala titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-aġġar il-fibrozi ta' Knodell) f'gimgha 48 (ara Tabella 3 hawn taħt).

Fi studju GS-US-174-0103, proporzjon akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil milli fil-grupp ta' adefovir dipivoxil, kellu ALT normalizzat u kiseb tnaqqis ta' HBsAg f'gimgha 48 (ara Tabella 3 hawn taħt).

Tabella 3: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti li kienu negattivi għal HBeAg kumpensat u f'pazjenti li kienu pożittivi għal HBeAg kumpensat f'gimgha 48

Parametru	Studju 174-0102 (HBeAg negattiv)		Studju 174-0103 (HBeAg pożittiv)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Rispons shih (%)^a	71*	49	67*	12
Istoloġija				
Rispons istoloġiku (%) ^b	72	69	74	68
Tnaqqis medjan fid-DNA tal-HBV mil-linja bażi^c (log ₁₀ kopja/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) ALT normalizzat ^d	76	77	68*	54
Seroloġija (%)				
Tnaqqis/serokon-verżjoni ta' HBeAg	mhux applikabbli	mhux applikabbli	22/21	18/18
Tnaqqis/serokon-verżjoni ta' HBsAg	0/0	0/0	3*/1	0/0

* Valur p *versus* adefovir dipivoxil ta' < 0.05.

^a Rispons shih definit b'hala livelli tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml u titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-aġġar il-fibrozi ta' Knodell.

^b Titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-aġġar il-fibrozi ta' Knodell.

^c Tibdil medjan mil-linja bażi DNA tal-HBV sempliċiment tirrifletti d-differenza bejn id-DNA tal-HBV fil-linja bażi u l-limitu ta' l-osservazzjoni (LOD) ta' l-assaġġ.

^d Il-popolazzjoni użata għal analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

Tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' porzjonijiet akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti b'DNA tal-HBV li ma setgħetx tkun osservata (< 169 kopja/ml [< 29 IU/ml]; il-limitu tal-kwantifikazzjoni ta' l-assaġġ Roche Cobas Taqman HBV), meta mqabbel ma' adefovir dipivoxil (studju GS-US-174-0102; 91%, 56% u studju GS-US-174-0103; 69%, 9%), rispettivament.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'pazjenti li fil-passat ingħataw nukleosides (n = 51) u pazjenti li qatt ma' ngħataw nukleosides (n = 375) u f'pazjenti b'ALT normali

(n = 21) u ALT anormali (n = 405) fil-linja bażi meta l-istudji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103 kienu kkombinati. Disa' u erbghin mill-51 pazjenti li fil-passat ingħataw in-nukleosides, kienu trattati b'lamivudine fil-passat. Tlieta u sebghin fil-mija ta' pazjenti li fil-passat ingħataw in-nukleosides u 69% tal-pazjenti li qatt ma ngħataw nukleosides irnexxielhom jiksbu rispons shiħ għat-trattament; 90% tal-pazjenti li fil-passat ingħataw nukleosides u 88% li fil-passat qatt ma ngħataw nukleosides kisbu trażżin tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Il-pazjenti kollha b'ALT normali fil-linja bażi u 88% ta' pazjenti b'ALT anormali fil-linja bażi kisbu trażżin tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml.

Esperjenza lilhemm minn 48 ġimgha fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103

Fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103, wara li rċivew trattament double-blind għal 48 ġimgha (jew tenofovir disoproxil 245 mg jew adefovir dipivoxil 10 mg), il-pazjenti li qalbu mingħajr l-ebda interruzzjoni fit-trattament għal tenofovir disoproxil open-label. Fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103, 77% u 61% tal-pazjenti komplew fl-istudju sa 384 ġimgha, rispettivament. F'ġimghat 96, 144, 192, 240, 288 u 384, it-trażżin virali, ir-risponsi bijokimiċi u serologiċi nżammu bit-tkomplija tat-trattament b'tenofovir disoproxil (ara Tabelli 4 u 5 hawn taht).

Tabella 4: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti li kienu negattivi għal HBeAg kumpensat f'ġimgha 96, 144, 192, 240, 288 u 384 ta' trattament open-label

Parametru ^a	Studju 174-0102 (HBeAg negattiv)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg) n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg) n = 125					
Ġimgha	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
DNA tal-HBV (%)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
< 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)												
ALT (%)	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
ALT normalizzat ^d												
Serologija (%)												
Tnaqqis/sero- konverżjoni ta' HBeAg	mhux appli- kabbli	mhux appli- kabbli	mhux appli- kabbli	mhux appli- kabbli	mhux appli- kabbli	mhux appli- kabbli	mhux appli- kabbli	mhux appli- kabbli	mhux appli- kabbli	mhux appli- kabbli	mhux appli- kabbli	mhux appli- kabbli
Tnaqqis/sero- konverżjoni ta' HbsAg	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 Ibbażat fuq algoritmu ta' evalwazzjoni fit-tul (analizi LTE) - Pazjenti li waqqfu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel ġimgha 384 minhabba riżultat aħhari definit mill-protokoll, kif ukoll dawh li spiċċaw ġimgha 384, huma inkluzi fid-denominatur.

^b 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 48 ġimgha open-label.

^c 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

^d Il-popolazzjoni użata għal analizi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

^e 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 96 ġimgha open-label.

^f 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 96 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

^g 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 144 ġimgha open-label.

^h 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 144 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

ⁱ 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 192 ġimgha open-label.

^j 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 192 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

^k Pazjent wiehed f'dan il-grupp sar negattiv għal HBsAg għall-ewwel darba fil-żiġta ta' ġimgha 240 u kien għadu fl-istudju fil-hin li d-dejta twaqqfet. Madankollu, it-telf tal-HBsAg fl-individwu fl-aħhar mill-aħhar għe kkonfermat fil-żiġta sussegwenti.

^l 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 240 ġimgha open-label.

^m 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 240 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

ⁿ Il-figuri pprezentati huma percentwali kumulattivi bbażati fuq analizi Kaplan Meier li jeskludu dejta miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open-label (KM-tenofovir disoproxil).

^o 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 336 ġimgha open-label.

^p 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 336 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

Tabella 5: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti li kienu pożittivi għal HBeAg kumpensat f'gimgha 96, 144, 192, 240, 288 u 384 ta' trattament open-label

Parametru ^a	Studju 174-0103 (HBeAg pożittiv)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Gimgha	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) ALT normalizzat ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Seroloġija (%) Tnaqqis/ serokonverżjoni ta' HbeAg	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Tnaqqis/ serokonverżjoni ta' HbsAg	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 Ibbażat fuq algoritmu ta' evalwazzjoni fit-tul (analizi LTE) - Pazjenti li waqfqu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel gimgha 384 minhabba riżultat aħhari definit mill-protokoll, kif ukoll dawk li spiċċaw gimgha 384, huma inkluzi fid-denominatur.

^b 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 48 gimgha open-label.

^c 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

^d Il-popolazzjoni użata għal analizi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

^e 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 96 gimgha open-label.

^f 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 96 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

^g Il-figuri pprezentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analizi Kaplan Meier li jinkludu dejta miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open-label (KM-ITT).

^h 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 144 gimgha open-label.

ⁱ 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 144 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

^j 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 192 gimgha open-label.

^k 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 192 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

^l Il-figuri pprezentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analizi Kaplan Meier li jinkludu dejta miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open-label (KM-tenofovir disoproxil).

^m 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 240 gimgha open-label.

ⁿ 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 240 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

^o 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 336 gimgha open-label.

^p 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 336 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

Dejta akkoppjata fil-linja bażi u bijopsija tal-fwied f'gimgha 240 kienet disponibbli għal 331/489 pazjenti li baqgħu fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103 f'gimgha 240 (ara Tabella 6 hawn taht). Hamsa u disghin fil-mija (225/237) tal-pazjenti mingħajr ċirrozi fil-linja bażi u 99% (93/94) tal-pazjenti b'ċirrozi fil-linja bażi jew ma kellhom l-ebda bidla jew kellhom titjib fil-fibrozi (punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak). Mill-94 pazjent b'ċirrozi fil-linja bażi (punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak: 5-6), 26% (24) ma kellhom l-ebda bidla fil-punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak u 72% (68) kellhom rigressjoni ta' ċirrozi sa gimgha 240 bi tnaqqis fil-punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak ta' mill-inqas 2 punti.

Tabella 6: Rispons istoloġiku (%) f'individwi li kienu negattivi għal HBeAg kumpensat u pożittivi għal HBeAg kumpensat f'gimgha 240 meta mqabbla mal-linja bażi

	Studju 174-0102 (HBeAg negattiv)		Studju 174-0103 (HBeAg pożittiv)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Rispons istoloġiku ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Il-popolazzjoni użata għal analiżi ta' istoloġija kienet tinkludi biss pazjenti b'dejta disponibbli tal-bijopsija tal-fwied (Nieqsa = Esklużi) sa gimgha 240. Ir-rispons wara ż-żieda ta' emtricitabine hu eskluż (total ta' 17-il individwu fiż-żewġ studji).

^b Titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti minghajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell.

^c 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn sa 192 gimgha open-label.

^d 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn sa 192 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

L-esperjenza f'pazjenti infettati wkoll bl-HIV u li kellhom esperjenza ta' lamivudine fil-passat

Fi studju randomised li dam 48 gimgha, ikkontrollat u double-blind, dwar tenofovir disoproxil 245 mg f'pazjenti adulti ko-infettati bl-HIV-1 u bl-epatite B kronika li fil-passat ingħataw lamivudine (studju ACTG 5127), il-medja tal-livelli tas-serum DNA tal-HBV fil-linja bażi f'pazjenti randomised fil-parti ta' l-istudju dwar tenofovir kienet ta' 9.45 log₁₀ kopja/ml (n = 27). It-trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kien assoċjat ma' bidla medja tad-DNA tal-HBV fis-serum mil-linja bażi, fil-pazjenti li għalihom kien hemm dejta ta' 48 gimgha, ta' -5.74 log₁₀ kopja/ml (n = 18). Flimkien ma' dan, 61% tal-pazjenti kellhom ALT normali f'gimgha 48.

L-esperjenza f'pazjenti b'replikazzjoni virali persistenti (studju GS-US-174-0106)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tenofovir disoproxil 245 mg jew ta' tenofovir disoproxil 245 mg flimkien ma' 200 mg ta' emtricitabine giet evalwata fi studju randomised u double-blind (studju GS-US-174-0106), f'pazjenti adulti li kienu HBeAg pożittivi u pazjenti adulti li kienu HBeAg negattivi li kellhom viremija persistenti (DNA tal-HBV ta' ≥ 1,000 kopja/ml) waqt li kienu qed jirċievu adefovir dipivoxil 10 mg għal iktar minn 24 gimgha. Fil-linja bażi, 57% tal-pazjenti randomised għal tenofovir disoproxil kontra 60% tal-pazjenti randomised għal emtricitabine flimkien ma' grupp tat-trattament b'tenofovir disoproxil, kienu ttrattati fil-passat b'lamivudine. Globalment, f'gimgha 24, it-trattament b'kors li kien fih tenofovir disoproxil, irriżulta f'66% (35/53) tal-pazjenti b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml) kontra 69% (36/52) tal-pazjenti ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (p = 0.672). Flimkien ma' dan, 55% (29/53) tal-pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil kellhom DNA tal-HBV li ma setgħetx tkun osservata (< 169 kopja/ml [< 29 IU/ml]; il-limitu tal-kwantifikazzjoni ta' l-assaġġ Roche Cobas TaqMan HBV) kontra 60% (31/52) tal-pazjenti ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (p = 0.504). Il-paraguni bejn il-gruppi tat-trattament lilhemm minn gimgha 24 huma diffiċli biex wiehed jinterpretahom għax l-investigaturi kellhom l-għażla li jintensifikaw it-trattament għal open-label emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil. Studji fit-tul biex jevalwaw il-benefiċċju/riskju tal-bi-terapija b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'monoinfezzjoni ta' HBV għadhom għaddejnin.

Esperjenza f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat f'48 gimgha (studju GS-US-174-0108)

Studju GS-US-174-0108 huwa studju randomised, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (n = 45), u entecavir (n = 22), f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat. Fil-fergħa tal-istudju bit-trattament b'tenofovir disoproxil, il-pazjenti kellhom medja ta' punteġġ CPT ta' 7.2, medja ta' DNA tal-HBV ta' 5.8 log₁₀ kopja/ml u medja ta' ALT fis-serum ta' 61 U/l fil-linja bażi. Tnejn u erbgħin fil-mija (19/45) tal-pazjenti kellhom mill-inqas 6 xhur li fihom fil-passat ingħataw lamivudine, 20% (9/45) tal-pazjenti ngħataw adefovir dipivoxil fil-passat u 9 minn 45 pazjent (20%) kellhom mutazzjonijiet ta' rezistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi. Ir-riżultati aħharin tas-sigurtà ko-primarja kienu t-twaqqif minhabba avveniment avvers u żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl.

F'pazjenti b'punteggi CPT ta' ≤ 9 , 74% (29/39) ta' tenofovir disoproxil, u 94% (33/35) tal-gruppi tat-trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, kisbu DNA tal-HBV < 400 kopja/ml wara 48 ġimgħa ta' trattament.

Globalment, id-dejta miskuba minn dan l-istudju hi limitata wisq biex wiehed jasal għal xi konklużjonijiet definittivi dwar il-paragun ta' emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil kontra tenofovir disoproxil, (ara Tabella 7 hawn taħt).

Tabella 7: Parametri tas-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti mhux kumpensati f'ġimgħa 48

Parametru	Studju 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg jew 1 mg) n = 22
Nuqqas ta' tollerabilità (twaqqif permanenti tal-medicina tal-istudju minhabba li jiżviluppaw avvenimenti avversi (AE) mit-trattament) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl mil-linja bażi jew serum phosphate ikkonfermat ta' < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
DNA tal-HBV n (%) < 400 kopja/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) ALT Normali	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Tnaqqis ta' ≥ 2 punti fis-CPT mil-linja bażi n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Bidla medja mil-linja bażi fil-puntegg CPT	-0.8	-0.9	-1.3
Bidla medja mil-linja bażi fil-puntegg MELD (Model for End-Stage Liver Disease)	-1.8	-2.3	-2.6

^a valur p li qabbel il-fergħat tal-istudju dwar tenofovir kombinat kontra l-fergħa tal-istudju dwar entecavir = 0.622,

^b valur p li qabbel il-fergħat tal-istudju dwar tenofovir kombinat kontra l-fergħa tal-istudju dwar entecavir = 1.000.

Esperjenza lilhemm minn 48 ġimgħa fi studju GS-US-174-0108

Bl-użu ta' wiehed li ma wasalx sal-aħħar/qlib = analiżi tal-falliment, 50% (21/42) tal-individwi li rċew tenofovir disoproxil, 76% (28/37) tal-individwi li rċew emtricitabine u tenofovir disoproxil u 52% (11/21) tal-individwi li rċew entecavir kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml f'ġimgħa 168.

Esperjenza f'pazjenti b'HBV rezistenti għal lamivudine wara 240 ġimgħa (studju GS-US-174-0121)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil ġew evalwati fi studju randomised u double-blind (GS-US-174-0121) f'pazjenti HBeAg pozittivi u pazjenti HBeAg negattivi (n = 280) b' mard tal-fwied kumpensat, viremija (DNA tal-HBV $\geq 1,000$ IU/ml), u evidenza ġenotipika ta' rezistenza għal lamivudine (rtM204I/V +/- rtL180M). Hames pazjenti biss kellhom mutazzjonijiet ta' rezistenza assoċjata ma' adefovir fil-linja bażi. Mija u wiehed u erbghin u 139 individwu adulti kienu randomised fil-fergħa tal-istudju dwar trattament b'tenofovir disoproxil u emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, rispettivament. Id-demografika fil-linja bażi kienet simili bejn iż-żewġ fergħat tal-istudju dwar it-trattament: fil-linja bażi, 52.5% tal-individwi kienu HBeAg negattivi, 47.5% kienu

HBeAg pożittivi, il-medja tal-livell ta' DNA tal-HBV kienet ta' 6.5 log₁₀ kopja/ml, u l-medja tal-ALT kienet 79 U/l, rispettivament.

Wara 240 ġimgħa ta' trattament, 117 mill-141 individwu (83%) li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, u 51 mid-79 individwu (65%) kellhom normalizzazzjoni tal-ALT. Wara 240 ġimgħa ta' trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, 115 mill-139 individwu (83%) kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, u 59 mit-83 individwu (71%) kellhom normalizzazzjoni tal-ALT. Fost l-individwi HBeAg pożittivi li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil, 16 minn 65 individwu (25%) kellhom telf ta' HBeAg, u 8 minn 65 individwu (12%) kellhom serokonverżjoni anti-HBe sa ġimgħa 240. Fl-individwi HBeAg pożittivi li ġew randomised biex jirċievu emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, 13 minn 68 individwu (19%) kellhom telf ta' HBeAg, u 7 minn 68 individwu (10%) kellhom serokonverżjoni anti-HBe sa ġimgħa 240. Żewġ individwi li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil ma kellhomx telf ta' HBsAg sa ġimgħa 240, iżda mhux serokonverżjoni għal anti-HBs. Hames individwi li ġew randomised biex jirċievu emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil kellhom telf ta' HBsAg, bi 2 minn dawn il-5 individwi esperjenzaw serokonverżjoni għal anti-HBs.

Reżistenza klinika

Erba' mija u sitta u għoxrin pazjent li kienu HBeAg negattivi (GS-US-174-0102, n = 250) u HBeAg pożittivi (GS-US-174-0103, n = 176) li kienu inizjalment randomised għal trattament double-blind b'tenofovir disoproxil u mbagħad qalbu għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label kienu evalwati għal tibdil ġenotipiku fil-polymerase tal-HBV mil-linja bażi. L-evalwazzjonijiet ġenotipici li saru fuq il-pazjenti kollha b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'ġimgħa 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) u 384 (n = 2) ta' monoterapija b'tenofovir disoproxil urew li ma żviluppawx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil.

Mitejn u ħmistax-il pazjent li kienu negattivi għal HBeAg (GS-US-174-0102, n = 125) u pożittivi għal HBeAg (GS-US-174-0103, n = 90) li kienu inizjalment randomised għal trattament double-blind b'adefovir dipivoxil u mbagħad qalbu għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label kienu evalwati għal tibdil ġenotipiku fil-polymerase tal-HBV mil-linja bażi. L-evalwazzjonijiet ġenotipici li saru fuq il-pazjenti kollha b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'ġimgħa 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) u 384 (n = 2) ta' monoterapija b'tenofovir disoproxil urew li ma żviluppawx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil.

Fi studju GS-US-174-0108, 45 pazjent (li jinkludu 9 pazjenti b'mutazzjonijiet reżistenti għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi) irċiew tenofovir disoproxil għal mhux aktar minn 168 ġimgħa. Dejta ġenotipika minn iżolati HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament kienet disponibbli għal 6/8 pazjenti b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'ġimgħa 48. L-ebda sostituzzjoni ta' amino acids assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma ġiet żvelata f'dawn l-iżolati. Saret analiżi ġenotipika għal 5 individwi fil-fergħa ta' tenofovir disoproxil wara ġimgħa 48. L-ebda sostituzzjoni ta' amino acid assoċjata ma' reżistenza ta' tenofovir disoproxil ma ġiet żvelata f'xi individwu.

Fi studju GS-US-174-0121, 141 pazjent b'sostituzzjonijiet tar-reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi, irċiew tenofovir disoproxil għal mhux aktar minn 240 ġimgħa. Kumulattivament, kien hemm 4 pazjenti li kellhom episodju viremiku (DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml) fl-aħħar punt ta' żmien tagħhom fuq tenofovir disoproxil. Fosthom, dejta tas-sekwenza minn iżolati HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament kienet disponibbli għal 2 pazjenti minn 4. L-ebda sostituzzjonijiet ta' amino acids assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma kienu identifikati f'dawn l-iżolati.

Fi studju pedjatriku (GS-US-174-0115), 52 pazjent (li jinkludu 6 pazjenti b'mutazzjonijiet reżistenti għal lamivudine fil-linja bażi) fil-bidu rċiew tenofovir disoproxil blinded għal mhux aktar minn 72 ġimgħa u mbagħad 51/52 pazjent qalbu għal tenofovir disoproxil open-label (il-grupp tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Evalwazzjonijiet ġenotipici saru fuq il-pazjenti kollha f'dan il-grupp b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'ġimgħa 48 (n = 6), f'ġimgħa 72 (n = 5), f'ġimgħa 96 (n = 4), f'ġimgħa 144 (n = 2), u f'ġimgħa 192 (n = 3). Erbgħa u ħamsin pazjent (inkluż 2 pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi) fil-bidu rċiew trattament bi placebo

blinded għal 72 ġimgħa, u 52/54 pazjent segwew b'tenofovir disoproxil (il-grupp PLB-tenofovir disoproxil). Evalwazzjonijiet tal-ġenotip twettqu fuq il-pazjenti kollha f'dan il-grupp b'HBV DNA > 400 kopja/mL f'ġimgħa 96 (n = 17), f'ġimgħa 144 (n = 7), u f'ġimgħa 192 (n = 8). L-ebda sostituzzjonijiet ta' amino acids assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma kienu identifikati f'dawn l-iżolati.

Fi studju pedjatriku (GS-US-174-0144), *data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament minn pazjenti li rċew tenofovir disoproxil blinded kienet disponibbli għal 9 pazjenti minn 10 f'ġimgħa 48 li kellhom DNA tal-HBV fil-plażma ta' > 400 kopja/mL. *Data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament minn pazjenti li qalbu għal tenofovir disoproxil open-label minn tenofovir disoproxil blinded (il-grupp TDF-TDF) jew mill-plaċebo (il-grupp PLB-TDF) wara mill-inqas 48 ġimgħa ta' trattament blinded kienet disponibbli għal 12-il pazjent minn 16 f'ġimgħa 96, 4 pazjenti minn 6 f'ġimgħa 144 u 4 pazjenti minn 4 f'ġimgħa 192 li kellhom DNA tal-HBV fil-plażma ta' > 400 kopja/mL. L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma kienet identifikata f'dawn l-iżolati sa ġimgħat 48, 96, 144 jew 192.

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1: Fl-istudju GS-US-104-0321, f'87 pazjent adolexxenti infettati b'HIV-1 esperjenzati bit-trattament minn età ta' 12 sa < 18-il sena kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil (n = 45) jew bi plaċebo (n = 42) flimkien ma' kors ottimizzat fl-isfond (OBR) għal 48 ġimgħa. Minhabba l-limitazzjonijiet tal-istudju, benefiċċju ta' tenofovir disoproxil fuq il-plaċebo ma ntweriex ibbażat fuq il-livelli ta' HIV-1 RNA fil-plażma f'ġimgħa 24. Madankollu, hu mistenni benefiċċju għall-popolazzjoni adolexxenti ibbażat fuq extrapolazzjoni ta' dejta mill-adulti u dejta farmakoinetika komparattiva (ara sezzjoni 5.2).

F'pazjenti li rċew trattament b'tenofovir disoproxil jew bi plaċebo, il-medja tal-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla kienet ta' -1.004 u -0.809, u l-medja tal-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.866 u -0.584, rispettivament, fil-linja bażi. Il-medja tat-tibdil f'ġimgħa 48 (fit-tmiem tal-fażi double-blind) kienet ta' -0.215 u -0.165 fil-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla, u ta' -0.254 u -0.179 fil-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u tal-plaċebo, rispettivament. Il-medja tar-rata taż-żieda tal-BMD kienet inqas fil-grupp ta' tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo. F'ġimgħa 48, sitt adolexxenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u adolexxent wiehed fil-grupp tal-plaċebo kellhom telf sinifikanti fil-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla (definit bħala telf ta' > 4%). Fost 28 pazjent li kienu qed jirċievu 96 ġimgħa ta' trattament b'tenofovir disoproxil, il-punteġġi $\bar{Z}$ tal-BMD naqsu b'-0.341 għal-parti t'isfel tas-sinsla u b'-0.458 għall-ġisem kollu.

Fi studju GS-US-104-0352, 97 pazjent li kienu diġà rċew it-trattament fil-passat, li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena bi trażzin viroloġiku stabbli u li kienu fuq korsijiet li kien fihom stavudine jew zidovudine, intgħażlu b'mod każwali biex jew jissostitwixxu stavudine jew zidovudine ma' tenofovir disoproxil (n = 48) jew ikomplu fuq il-kors oriġinali tagħhom (n = 49) għal 48 ġimgħa. F'ġimgħa 48, 83% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u 92% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine kellhom konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA ta' < 400 kopji/mL. Id-differenza fil-proporzjon ta' pazjenti li żammew < 400 kopja/mL f'ġimgħa 48 kienet primarjament influwenzata min-numru oġġla ta' twaqqif fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil. Meta d-dejta nieqsa ġiet eskluża, 91% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u 94% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine kellhom konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA ta' < 400 kopja/mL f'ġimgħa 48.

Tnaqqis fil-BMD ġie rrapportat f'pazjenti pedjatriċi. F'pazjenti li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil jew stavudine jew zidovudine, il-medja tal-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tas-sinsla tad-dahar kienet ta' -1.034 u -0.498, u l-medja tal-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.471 u -0.386, rispettivament, fil-linja bażi. Il-medja tat-tibdil f'ġimgħa 48 (fit-tmiem tal-fażi li fiha l-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali) kienet ta' 0.032 u 0.087 fil-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tas-sinsla tad-dahar, u -0.184 u -0.027 fil-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u stavudine jew zidovudine, rispettivament. Il-medja tar-rata taż-żieda fl-għadam fis-sinsla tad-dahar

f'gimgha 48 kienet simili bejn il-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u l-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine. Iż-żieda fl-ghadam madwar il-ġisem kollu kienet inqas fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine. Individwu wiehed li ġie ttrattat b'tenofovir disoproxil u hadd mill-individwi li ġew ittrattati bi stavudine jew zidovudine ma kellhom telf sinifikanti ($> 4\%$) ta' BMD fis-sinistra tad-dahar f'gimgha 48. Il-punteggi $\bar{Z}$ tal-BMD naqsu b' -0.012 fis-sinistra tad-dahar u b' -0.338 għall-ġisem totali fl-64 individwu li kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil għal 96 gimgha. Il-punteggi $\bar{Z}$ tal-BMD ma ġewx aġġustati għat-tul u l-piż.

Fi studju GS-US-104-0352, 8 minn 89 pazjent pedjartiku (9.0%) esposti għal tenofovir disoproxil waqqfu l-medicina tal-istudju minhabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali tal-kliwi, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil (esponiment medjan ta' tenofovir disoproxil ta' 331 gimgha).

Epatite B kronika: Fi studju GS-US-174-0115, 106 pazjent negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAg li kellhom minn 12 sa < 18 -il sena b'infezzjoni HBV kronika [DNA tal-HBV ta' $\geq 10^5$ kopji/ml, b'livelli ta' ALT fis-serum li jkunu għolja ($\geq 2 \times \text{ULN}$) jew passat mediku ta' livelli ta' ALT fis-serum li jkunu għolja fl-aħħar 24 xahar] kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil 245 mg ($n = 52$) jew placebo ($n = 54$) għal 72 gimgha. L-individwi li hadu sehem kellhom ikunu li fil-passat qatt ma nġhataw tenofovir disoproxil, iżda setgħu irċievew korsijiet ta' trattament bbażati fuq interferon (> 6 xhur qabel l-iscreening) jew kwalunkwe terapija oħra li ma fihx tenofovir disoproxil li fiha terapija anti-HBV nucleoside/nucleotide orali (> 16 -il gimgha qabel l-iscreening). F'gimgha 72, total globali ta' 88% (46/52) tal-pazjenti fil-grupp tat-trattament b'tenofovir disoproxil u 0% (0/54) ta' pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Erba' u sebghin fil-mija (26/35) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normalizzat f'gimgha 72 meta mqabbla ma' 31% (13/42) fil-grupp tal-placebo. Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'pazjenti li fil-passat qatt ma nġhataw nucleos(t)ide ($n = 20$) u f'pazjenti li fil-passat ingħataw nucleos(t)ide ($n = 32$), li jinkludu pazjenti reżistenti għal lamivudine ($n = 6$). Hamsa u disghin fil-mija tal-pazjenti li fil-passat qatt ma nġhataw nucleos(t)ide, 84% tal-pazjenti li fil-passat ingħataw nucleos(t)ide, u 83% tal-pazjenti reżistenti għal lamivudine, kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml f'gimgha 72. Wiehed u tletin mit-32 pazjent li fil-passat ingħataw nucleos(t)ide fil-passat ingħataw lamivudine. F'gimgha 72, 96% (27/28) ta' pazjenti immuni-attivi (DNA tal-HBV ta' $\geq 10^5$ kopji/ml, ALT fis-serum ta' $> 1.5 \times \text{ULN}$) fil-grupp tat-trattament ta' tenofovir disoproxil u 0% (0/32) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Hamsa u sebghin fil-mija (21/28) tal-pazjenti immuni-attivi fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normali f'gimgha 72 meta mqabbla ma' 34% (11/32) fil-grupp tal-placebo.

Wara 72 gimgha ta' trattament magħżul b'mod każwali u blinded, kull individwu seta' jibdel għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label sa Gimgha 192. Wara Gimgha 72, is-soppressjoni viroloġika nżammet għal dawk li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil double-blind segwit minn tenofovir disoproxil open-label (il-grupp tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): 86.5% (45/52) mill-individwi fil-grupp tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil kellhom HBV-DNA < 400 kopja/mL f'Gimgha 192. Fost l-individwi li rċievew placebo matul il-perjodu double-blind, il-proporzjon ta' individwi b'HBV DNA < 400 mL $\bar{Z}$ died b'mod sinifikanti wara li bdew it-trattament b'tenofovir disoproxil open-label (il-grupp PLB-tenofovir disoproxil): 74.1% (40/54) mill-individwi fil-grupp PLB-tenofovir disoproxil kellhom HBV DNA < 400 kopja/mL f'Gimgha 192. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f'Gimgha 192 fil-grupp tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil kien 75.8% (25/33) fost dawk li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja bażi u 100.0% (2 minn 2 individwi) fost dawk li kienu negattivi għal HBeAg fil-linja bażi. Perċentwali simili ta' individwi fil-gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil u PLB-tenofovir disoproxil (37.5% u 41.7%, rispettivament) esperjenzaw serokonverżjoni għal anti-HBe matul Gimgha 192.

Id-dejta dwar id-Densità tal-Minerali tal-Għadam (BMD) mill-Istudju GS-US-174-0115 hija mogħtija fil-qosor fit-Tabella 8:

Tabella 8: Evalwazzjoni tad-Densità tal-Minerali tal-Ghadam fil-Linja Baži, Ġimghat 72 u 192

	Linja Baži		Ġimgha 72		Ġimgha 192	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari ^a	-0.42 (0.762)	-0.26 (0.806)	-0.49 (0.852)	-0.23 (0.893)	-0.37 (0.946)	-0.44 (0.920)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja baži tal-ispina lumbari ^a	MA	MA	-0.06 (0.320)	0.10 (0.378)	0.02 (0.548)	-0.10 (0.543)
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem kollu ^a	-0.19 (1.110)	-0.23 (0.859)	-0.36 (1.077)	-0.12 (0.916)	-0.38 (0.934)	-0.42 (0.942)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z BMD tal-linja baži tal-ġisem kollu ^a	MA	MA	-0.16 (0.355)	0.09 (0.349)	-0.16 (0.521)	-0.19 (0.504)
Tnaqqis tal-inqas ta' 6% fil-BMD tal-ispina lumbari ^b	MA	MA	1.9% (individwu wiehed)	0%	3.8% (2 individwi)	3.7% (2 individwi)
Tnaqqis tal-inqas ta' 6% fil-BMD tal-ġisem kollu ^b	MA	MA	0%	0%	0%	1.9% (individwu wiehed)
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ispina lumbari	MA	MA	5.14%	8.08%	10.05%	11.21%
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ġisem kollu	MA	MA	3.07%	5.39%	6.09%	7.22%

MA = Mhux Applikabbli

^a Punteġġi Z tal-BMD mhux aġġustati għat-tul u l-piż

^b Punt aħhari primarju tas-sigurtà matul Ġimgha 72

Fi studju GS-US-174-0144, 89 pazjent negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAg li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena b'epatite B kronika ġew ittrattati b'tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg sa doża massima ta' 245 mg (n = 60) jew placebo (n = 29) darba kuljum għal 48 ġimgha. L-individwi kellhom ikunu li fil-passat qatt ma nġataw tenofovir disoproxil, b'DNA tal-HBV ta' >10⁵ kopji/mL (~ 4.2 log₁₀ IU/mL) u ALT >1.5 × il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - upper limit of normal) fl-ittestjar. F'Ġimgha 48, 77% (46 minn 60) tal-pazjenti fil-grupp tat-trattament b'tenofovir disoproxil u 7% (2 minn 29) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL). Sitta u sittin fil-mija (38 minn 58) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normalizzat f'ġimgha 48 meta mqabbel ma' 15% (4 minn 27) fil-grupp tal-placebo. Hamsa u għoxrin fil-mija (14 minn 56) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u 24% (7 minn 29) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kisbu serokonverżjoni għal HBeAg f'Ġimgha 48. Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'individwi li qatt ma nġataw trattament fil-passat u li jkunu hađu trattament qabel b'76% (38/50) tal-individwi li qatt ma nġataw trattament fil-passat u 80% (8/10) tal-individwi li jkunu hađu trattament qabel jiksbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/ml) f'Ġimgha 48.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien simili wkoll f'individwi li kienu negattivi għal HBeAg meta mqabbla ma' dawk li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja baži b'77% (43/56) tal-individwi pożittivi għal HBeAg u 75.0% (3/4) tal-individwi negattivi għal HBeAg jiksbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'Ġimgha 48. Id-distribuzzjoni tal-ġenotipi tal-HBV fil-linja

bazi kienet simili bejn il-grupp ta' TDF u tal-Placebo. Il-maġġoranza tal-individwi kienu ta' ġenotipi Ċ (43.8%) jew D (41.6%) bi frekwenza iktar baxxa u simili tal-ġenotipi A u B (6.7% kull wiehied). Individwu wiehied biss li ġie randomised għall-grupp ta' TDF kien ta' ġenotip E fil-linja bażi. B'mod ġenerali, ir-risponsi għat-trattament għal tenofovir disoproxil kienu simili għall-ġenotipi A, B, Ċ u E [75-100% tal-individwi kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'Ġimgha 48] b'rata aktar baxxa ta' rispons f'individwi b'infazzjoni tal-ġenotip D (55%).

Wara mill-inqas 48 ġimgha ta' trattament magħżul b'mod każwali u blinded, kull individwu seta' jibdel għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label sa ġimgha 192. Wara ġimgha 48, is-soppressjoni viroloġika nżammet għal dawk li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil double-blind segwit minn tenofovir disoproxil open-label (il-grupp TDF-TDF): 83.3% (50/60) tal-individwi fil-grupp TDF-TDF kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/ml) f'ġimgha 192. Fost l-individwi li rċievew placebo matul il-perjodu double-blind, il-proporzjon ta' individwi b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL żdied b'mod sinifikanti wara li rċievew trattament b'TDF open-label (il-grupp PLB-TDF): 62.1% (18/29) tal-individwi fil-grupp PLB-TDF kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL f'ġimgha 192. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f'ġimgha 192 fil-gruppi TDF-TDF u PLB-TDF kien ta' 79.3% u 59.3%, rispettivament (abbażi ta' kriterji ta' laboratorju ċentrali). Perċentwali simili ta' individwi fil-gruppi TDF-TDF u PLB-TDF (33.9% u 34.5%, rispettivament) esperjenzaw serokonverżjoni għal HBeAg sa ġimgha 192. L-ebda individwu fiż-żewġ gruppi ta' trattament ma esperjenza serokonverżjoni għal HBsAg f'ġimgha 192. Ir-rati ta' rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil f'ġimgha 192 inżammu għall-ġenotipi A, B u Ċ kollha (80-100%) fil-grupp TDF-TDF. F'ġimgha 192 għadha tiġi osservata rata aktar baxxa ta' rispons f'individwi b'infazzjoni tal-ġenotip D (77%) iżda b'titjib meta mqabbla mar-riżultati ta' 48 ġimgha (55%).

Id-data dwar id-Densità tal-Minerali tal-Għadam (BMD, Bone Mineral Density) mill-Istudju GS-US-174-0144 hija mogħtija fil-qosor fit-Tabella 9:

Tabella 9: Evalwazzjoni tad-Densità tal-Minerali tal-Għadam fil-Linja Bażi, Ġimgha 48 u Ġimgha 192

	Linja Bażi		Ġimgha 48		Ġimgha 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari	-0.08 (1.044)	-0.31 (1.200)	-0.09 (1.056)	-0.16 (1.213)	-0.20 (1.032)	-0.38 (1.344)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ispina lumbari	NA	NA	-0.03 (0.464)	0.23 (0.409)	-0.15 (0.661)	0.21 (0.812)
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem kollu	-0.46 (1.113)	-0.34 (1.468)	-0.57 (0.978)	-0.05 (1.360)	-0.56 (1.082)	-0.31 (1.418)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ġisem kollu	NA	NA	-0.18 (0.514)	0.26 (0.516)	-0.18 (1.020)	0.38 (0.934)
Inċidenza kumulattiva ta' tnaqqis ta' ≥ 4% mil-linja bażi fil-BMD tal-ispina lumbari ^a	NA	NA	18.3%	6.9%	18.3%	6.9%
Inċidenza kumulattiva ta' tnaqqis ta' ≥ 4% mil-linja bażi fil-BMD tal-ġisem kollu ^a	NA	NA	6.7%	0%	6.7%	0%
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ispina lumbari	NA	NA	3.9%	7.6%	19.2%	26.1%
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ġisem kollu	NA	NA	4.6%	8.7%	23.7%	27.7%

NA = Mhux Applikabbli

^a L-ebda individwu iehor ma kellu tnaqqis ta' $\geq 4\%$ fil-BMD wara ġimgha 48

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Viread f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika bl-HIV u epatite B kronika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Tenofovir disoproxil huwa prodrug ta' l-ester li jinħall fl-ilma li jinbidel malajr *in vivo* għal tenofovir u formaldehide.

Tenofovir jinbidel intracellularment għall-monophosphate ta' tenofovir u għall-komponent attiv, tenofovir diphosphate.

Assorbiment

Wara l-ġhoti mill-ħalq ta' tenofovir disoproxil lill-pazjenti infettati b'HIV, tenofovir disoproxil jiġi assorbit malajr u jinbidel f'tenofovir. L-ġhoti ta' dożi multipli ta' tenofovir disoproxil mal-ikel lill-pazjenti infettati b'HIV irriżulta f' medja (%CV) ta' valuri ta' tenofovir C_{max} , AUC, u C_{min} ta' 326 (36.6%) ng/ml, 3,324 (41.2%) ng·h/ml u 64.4 (39.4%) ng/ml, rispettivament. Konċentrazzjonijiet massimi ta' tenofovir jidhru fis-serum fi żmien siegħa mill-ġhoti tad-doża fl-istat sajjem u fi żmien sagħtejn minn meta jittiehed mal-ikel. Il-biodisponibilità orali ta' tenofovir minn tenofovir disoproxil f'pazjenti sajmin kienet ta' madwar 25%. L-ġhoti ta' tenofovir disoproxil ma' ikla li fiha ħafna xaħam għolliet il-biodisponibilità orali, bi żieda fl-AUC ta' tenofovir ta' madwar 40% u C_{max} b' madwar 14%. Wara l-ewwel doża ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti li kienu kielu, il-medjana ta' C_{max} fis-serum kienet ta' bejn 213 u 375 ng/ml. Madankollu, l-ġhoti ta' tenofovir disoproxil ma' ikla ħafifa ma kellhiex effett sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' tenofovir.

Distribuzzjoni

Wara l-ġhoti minn ġol-vina, il-livell ta' distribuzzjoni ta' tenofovir fiss kien stmat li huwa ta' madwar 800 ml/kg. Wara l-ġhoti mill-ħalq tenofovir disoproxil, tenofovir jiġi mqassam lill-biċċa l-kbira fit-tessuti bl-ogħla konċentrazzjonijiet isehħu fil-kontenut tal-kliwi, tal-fwied u ta' l-imsaren (studji prekliniċi). Ir-rabta tal-proteini *in vitro* ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma jew proteini fis-serum kienet anqas minn 0.7 and 7.2%, rispettivament, oghla mill-medda tal-konċentrazzjoni ta' tenofovir 0.01 sa 25 µg/ml.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* wrew li la tenofovir disoproxil u lanqas tenofovir ma huma sottostrati għall-enzimi CYP450. Barra minn hekk, f'konċentrazzjonijiet li huma sostanzjalment oghla (madwar 300 darba iżjed) minn dawk osservati *in vivo*, tenofovir ma inibixxiex *in vitro* l-metabolizmu tal-mediċina medjata minn xi wieħed mill-iżoformi umani maġġuri ta' CYP450 involuti fil-bijotrasformazzjoni tad-mediċina (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, jew CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil f'konċentrazzjoni ta' 100 µmol/l ma kellux effett fuq xi iżoformi ta' CYP450 hlief CYP1A1/2, fejn tnaqqis żgħir (6%) imma statistikament sinifikanti fil-metabolizmu tas-sottostrat CYP1A1/2 kien osservat. Skond din l-informazzjoni, mhuwiex probabbli li jsehħu interazzjonijiet klinikament sinifikanti li jinvolvu tenofovir disoproxil u prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP450.

Eliminazzjoni

Tenofovir jitneħħa mill-ġisem prinċipalment mill-kliwi kemm permezz tal-filtrazzjoni kif ukoll permezz ta' sistema attiva ta' trasport tubulari b' madwar 70-80% tad-doża titneħħa mingħajr tibdil fl-awrina wara l-ġhoti minn ġol-vina. It-tneħħija totali giet stmata li hi madwar 230 ml/h/kg (madwar 300 ml/min). It-tneħħija mill-kliwi giet stmata li hi madwar 160 ml/h/kg (madwar 210 ml/min), li huwa iżjed mir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari. Dan jindika li s-sekrezzjoni tubulari attiva hija parti importanti mill-eliminazzjoni ta' tenofovir. Wara li jittiehed mill-ħalq il-ħin terminali biex tenofovir jonqos bin-nofs hu ta' madwar 12 sa 18-il siegħa.

L-istudji stabbilixxew il-passaġġ tas-sekrezżjoni tubulari attiva ta' tenofovir li jkun influż għoċ-ċellula tat-tubulu prossimali mit-trasportaturi enajoniċi organiċi umani (hOAT) 1 u 3 u l-effluż għol-awrina mill-proteina 4 reżistenti kontra haġna mediċini (MRP 4 - multidrug resistant protein 4).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir kienu indipendenti mid-doża ta' tenofovir disoproxil kontra l-medda tad-dożaġġ ta' 75 sa 600 mg u ma kienux affettwati b'doża ripetuta f'xi livell ta' dożaġġ.

Età

Studji farmakokinetiċi ma sarux fuq l-anzjani (aktar minn 65 sena).

Sess

Informazzjoni limitata dwar il-farmakokinetiċi ta' tenofovir fin-nisa ma jindika l-ebda effett importanti fuq is-sess.

Etniċità

Il-farmakokinetiċi ma ġewx studjati speċifikament fi gruppi etniċi differenti.

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1: Il-farmakokinetika fi stat fiss ta' tenofovir ġiet evalwata fi 8 pazjenti adolexxenti infettati b'HIV-1 (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) li kienu jiżnu ≥ 35 kg. Il-medja ($\pm$ SD) tas- C_{max} u tal- AUC_{tau} huma ta' 0.38 ± 0.13 $\mu\text{g/ml}$ u 3.39 ± 1.22 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, rispettivament. L-esponiment ta' tenofovir miksub f'pazjenti adolexxenti li kienu qed jirċievu dozi orali ta' kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil kien simili għal esponimenti miksuba f'persuni adulti li kienu qed jirċievu doża waħda kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Epatite B kronika: L-esponiment ta' tenofovir fl-istat fiss f'pazjenti adolexxenti infettati bl-HBV (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) li kienu qed jirċievu dozi orali ta' kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil kien simili għal esponimenti miksuba f'persuni adulti li kienu qed jirċievu doża waħda kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

L-esponiment għal tenofovir f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HBV b'età minn sentejn sa < 12-il sena li kienu qed jirċievu dozi orali ta' kuljum ta' tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg tal-piż tal-ġisem (pillola jew granijiet) sa doża massima ta' 245 mg kien simili għal esponimenti miksuba f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV-1 b'età minn sentejn sa < 12-il sena li kienu qed jirċievu doża darba kuljum ta' tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg sa doża massima ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Studji fuq il-farmakokinetika ma' sarux b'tenofovir disoproxil 245 mg pilloli fi tfal li kellhom inqas minn 12-il sena jew li kellhom indeboliment renali.

Indeboliment renali

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tenofovir kienu deċiżi wara l-ġhoti ta' doża waħda ta' 245 mg tenofovir disoproxil lil 40 pazjent adulti mhux infettati b'HIV, u dawk mhux infettati bl-HBV b'livelli differenti ta' indeboliment renali definiti skond il-linja bażi tat-tneħħija tal-krejinina (CrCl) (funzjoni renali normali meta $\text{CrCl} > 80$ ml/min; indeboliment haġif b' $\text{CrCl} = 50-79$ ml/min; indeboliment moderat b' $\text{CrCl} = 30-49$ ml/min u indeboliment sever b' $\text{CrCl} = 10-29$ ml/min). Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali, l-esponiment medju tat-tenofovir (%CV) żdiedet minn 2,185 (12%) ng·h/ml f'individwi b' $\text{CrCl} > 80$ ml/min għal 3,064 (30%) ng·h/ml, 6,009 (42%) ng·h/ml u 15,985 (45%) ng·h/ml rispettivament f'pazjenti b'indeboliment renali haġif, moderat u sever. Ir-rakkomandazzjonijiet għad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali bi żieda fl-intervall bejn id-dożaġġ, huma mistennija li jirriżultaw f'livelli oġhla tal-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma u livelli aktar baxxi ta' C_{min} f'pazjenti b'indeboliment renali meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. L-implikazzjonijiet kliniċi ta' dan m'humiex magħrufa.

F'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) ($\text{CrCl} < 10$ ml/min) li jeħtieġu d-dijaliżi tad-demmi, bejn is-sessjonijiet tad-dijaliżi, il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir żdiedu sostanzjalment fi żmien 48 siegħa u laħqu medja ta' C_{max} ta' 1,032 ng/ml u medja ta' AUC_{0-48h} ta' 42,857 ng·h/ml.

Huwa rrakkomandat li l-intervall bejn id-dożaġġ ta' 245 mg tenofovir disoproxil jinbidel f'pazjenti adulti b'rata ta' tneħħija tal-kreatinina ta' < 50 ml/min jew f'pazjenti li diġa għandhom ESRD u jeħtieġu d-dijaliżi (ara sezzjoni 4.2).

Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir f'pazjenti li ma' jiehdux id-dijaliżi tad-demmm, b'rata ta' tneħħija tal-kreatinina ta' < 10 ml/min, u f'pazjenti b'ESRD immanigġjata minn dijaliżi peritoneali jew xi forom oħra ta' dijaliżi ma ġewx studjati.

Il-farmakokinetika ta' tenofovir f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi ma ġietx studjata. M'hemmx dejta disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Doża waħda ta' 245 mg tenofovir disoproxil nġhatat lill-pazjenti adulti li ma kienux infettati b'HIV u daww mhux infettati bl-HBV li kellhom indeboliment tal-fwied fi stadji differenti skond il-klassifikazzjoni ta' Child-Pugh-Turcotte (CPT). Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir ma nbidlux sostanzjalment f'individwi b'indeboliment tal-fwied, li jissuggerixxi li l-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ f'dawn l-individwi. Il-medja (%CV) tal-valuri ta' C_{max} ta' tenofovir u l-valuri ta' l-AUC_{0-∞} ta' tenofovir kienu ta' 223 (34.8%) ng/ml u 2,050 (50.8%) ng·h/ml rispettivament, f'individwi normali, meta pparagunata ma' 289 (46.0%) ng/ml u 2,310 (43.5%) ng·h/ml f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat, u 305 (24.8%) ng/ml u 2,740 (44.0%) ng·h/ml f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever.

Farmakokinetika intraċellulari

F'ċelluli mononukleari umani tad-demmm periferali mhux proliferattivi (PBMCs) il-hin tenofovir diphosphate jonqos bin-nofs instab li huwa ta' madwar 50 siegħa, filwaqt li l-hin biex il-livell ta' PBMCs stimulat minn phytohaemagglutinin jonqos bin-nofs instab li huwa ta' madwar 10 siegħat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji mhux kliniċi ta' sigurtà farmakoloġika ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ir-riżultati fi studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien, klieb u xadini f'livelli ta' esponiment li kienu akbar minn jew daqs daww kliniċi u jista' jkollhom rilevanza għall-użu kliniku jinkludu tossiċità fil-kliewi u fl-għadam u tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-tossiċità fl-għadam kienet dijanjostika bħala osteomalaċja (fix-xadini) u tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD) (fil-firien u l-klieb). It-tossiċità fl-għadam f'firien u klieb adulti żgħażaġħ seħhet f'esponimenti li kienu ≥ 5-darbiet iżjed mill-esponiment f'pazjenti pedjatriċi jew adulti; it-tossiċità fl-għadam seħhet f'xadini ġuvenili infettati f'esponimenti għoljin ħafna wara dożaġġ taħt il-ġilda (≥ 40-darba iżjed mill-esponiment fil-pazjenti). Sejbiet fl-istudji fuq il-firien u x-xadini indikaw li kien hemm tnaqqis konness mas-sustanza fl-assorbiment intestinali ta' phosphate b'potenzjali ta' tnaqqis sekondarju fil-BMD.

Studji ġenotossiċi żvelaw riżultati pożittivi fl-analiżi *in vitro* tal-limfoma tal-ġurdien, riżultati ekwivoċi f'waħda mir-razez użati fit-test Ames, u riżultati pożittivi b'mod dgħajef fit-test UDS f'epatoċiti primarji tal-far. Madankollu kienu negattivi f'analisi *in vivo* mikronuklejari tal-mudullun tal-ġurdien.

Studji dwar il-karċinogenità orali fil-firien u ġrieden żvelaw biss incidenza baxxa ta' tumuri tad-duwodu f'doża estremament għolja fil-ġrieden. Dawn it-tumuri m'humiex mistennija li jkunu rilevanti għall-bniedem.

Studji dwar it-tossiċità fis-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, fertilità, tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieħ fi studji tossiċi li saru qabel u wara t-twelid f'doži li kienu tossiċi għall-omm.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Is-sustanza attiva tenofovir disoproxil u l-prodotti ta' trasformazzjoni ewlenin tagħha huma persistenti fl-ambjent.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium

Lactose monohydrate

Magnesium stearate (E572)

Microcrystalline cellulose (E460)

Pregelatinised starch

Kisja b'rita

Glycerol triacetate (E1518)

Hypromellose (E464)

Indigo carmine aluminium lake (E132)

Lactose monohydrate

Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'għatu li ma jinfetaħx mit-tfal tal-polypropylene li fih 30 pillola miksija b'rita u ġel dessikant tas-silika.

Id-daqsijiet tal-pakketti li għejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/200/001

EU/1/01/200/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 5 ta' Frar 2002

Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Diċembru 2011

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Viread 33 mg/g granijiet

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mgħarfa għall-qies tforni gramma waħda ta' granijiet li fiha 33 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Gramma waħda ta' granijiet fiha 622 mg ta' mannitol.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granijiet.

Granijiet bojod miksija u b'sustanza li taħbi t-togħma.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Infezzjoni bl-HIV-1

Viread 33 mg/g granijiet huma indikati flimkien ma' prodotti mediċinali oħra antiretrovirali għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1, b'reżistenza għal NRTI jew tossiċitajiet li jipprekludu l-użu ta' prodotti mediċinali primarji, li għandhom minn sentejn sa < 6 snin, u aktar minn 6 snin li għalihom forma ta' dożaġġ solidu mhijiex adattata.

Viread 33 mg/g granijiet huma indikati wkoll flimkien ma' prodotti mediċinali oħra antiretrovirali għat-trattament ta' adulti infettati b'HIV-1 li għalihom forma ta' dożaġġ solidu mhijiex adattata.

Fl-adulti, id-dimostrazzjoni tal-benefiċċju ta' Viread f'infezzjoni bl-HIV-1 hija bbażata fuq riżultati ta' studju fuq pazjenti li qatt ma kienu hađu terapija qabel, li jinkludu pazjenti b'ammont ta' viri għoli (> 100,000 kopja/ml) u studji li fihom Viread kien miżjud ma' sfond ta' terapija stabbli (fil-biċċa l-kbira terapija bi tliet mediċini) f'pazjenti li kienu ttrattati qabel b'antiretrovirali li garrbu falliment viroloġiku bikri (< 10,000 kopja/ml, bil-maġġoranza tal-pazjenti jkollhom < 5,000 kopja/ml).

Id-deċiżjoni li wiehded jagħzel Viread għat-trattament ta' pazjenti b'infezzjoni bl-HIV-1 li mhux l-ewwel darba li ngħataw sustanzi antiretrovirali għandha tiġi bbażata fuq testijiet tar-reżistenza virali individwali u/jew fuq il-passat mediku tat-trattament tal-pazjenti.

Infezzjoni b'epatite B

Viread 33 mg/g granijiet huma indikati għat-trattament ta' epatite B kronika f'adulti li għalihom forma ta' dożaġġ solidu mhijiex adattata b':

- mard tal-fwied kumpensat, b'evidenza ta' replikazzjoni virali attiva, b'livelli ta' alanine aminotransferase (ALT) fis-serum li jkunu għolja b'mod persistenti, u b'evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni attiva u/jew fibrozi (ara sezzjoni 5.1).
- evidenza ta' virus tal-epatite B reżistenti għal lamivudine (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).
- mard tal-fwied mhux kumpensat (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1).

Viread 33 mg/g granijiet huma indikati wkoll għat-trattament ta' epatite B kronika f'pazjenti pedjatriċi li jkollhom minn sentejn sa < 18-il sena li għalihom forma ta' dożaġġ solidu mhijiex adattata b':

- mard tal-fwied kumpensat u evidenza ta' mard immuni attiv, i.e. replikazzjoni virali attiva, u livelli ta' ALT fis-serum li jkunu għoljin b'mod persistenti, jew evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni moderata sa severa u/jew fibrozi. Fir-rigward tad-deċiżjoni biex jinbeda t-trattament f'pazjenti pedjatriċi, ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni HIV u/jew trattament ta' epatite B kronika.

Pożoloġija

HIV-1 u Epatite B kronika

Adulti u adolexxenti li għandhom minn 12 sa < 18-il sena u li jiżnu 35 kg:

Id-doża rakkomandata ta' Viread għat-trattament tal-HIV jew għat-trattament tal-epatite B kronika hija ta' 245 mg, ekwivalenti għal 7.5 mg/hafref ta' granijiet, darba kuljum meħuda mill-halq mal-ikel.

Viread hu disponibbli wkoll bħala pilloli miksija b'rita ta' 245 mg għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV-1 u epatite B kronika fl-adulti u fl-adolesxenti li għandhom minn 12 sa < 18-il sena li jiżnu ≥ 35 kg.

Tfal li għandhom minn sentejn sa < 12-il sena:

Id-doża rakkomandata hi ta' 6.5 mg ta' tenofovir disoproxil għal kull kilogramm ta' piż tal-gisem darba kuljum meħuda mal-ikel. Irreferi għal Tabella 1.

Dejta klinika limitata hi disponiobbli fid-doża ta' 6.5 mg/kg tal-granijiet. Għalhekk, monitoraġġ mill-qrib tal-effikaċja u s-sigurtà hu meħtieġ.

Tabella 1: Dożaġġ għal tfal li għandhom minn sentejn sa < 12-il sena

Piż tal-gisem (kg)	Darba kuljum Mgharef ta' granijiet	Doża totali (mg) ta' tenofovir disoproxil
10 sa < 12	2	65
12 sa < 14	2.5	82
14 sa < 17	3	98
17 sa < 19	3.5	114
19 sa < 22	4	131
22 sa < 24	4.5	147
24 sa < 27	5	163
27 sa < 29	5.5	180
29 sa < 32	6	196
32 sa < 34	6.5	212
34 sa < 35	7	229
≥ 35	7.5	245

Viread hu disponibbli wkoll bħala pilloli miksija b'rita ta' 123 mg, 163 mg, 204 mg għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B kronika f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 6 sa < 12-il sena li jiżnu ≥ 17 u < 35 kg li għalihom hi adattata forma ta' dożaġġ solidu. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Id-deċiżjoni biex jiġu ttrattati pazjenti pedjatriċi (adolesxenti u tfal) għandha tkun ibbażata fuq konsiderazzjoni bir-reqqa tal-bżonnijiet tal-pazjent individwali u b'referenza għal-linji gwida attwali dwar it-trattament pedjatriku inkluż il-valur tal-informazzjoni istoloġika fil-linja bażi. Il-benefiċċji ta'

trażzin viroloġiku fit-tul bi tkompli tat-terapija għandhom jiġu mqabbla mar-riskju ta' trattament fit-tul, li jinkludi l-iżvilupp ta' virus tal-epatite B rezistenti u l-inċertezzi fir-rigward tal-impatt fit-tul ta' tossiċità għall-għadam u renali (ara sezzjoni 4.4).

L-ALT fis-serum għandu jkun għoli b'mod persistenti għal mill-inqas 6 xhur qabel it-trattament ta' pazjenti pedjatriċi b'mard kumpensat tal-fwied minhabba epatite B kronika pożittiva għal HBeAg; u għal mill-inqas 12-il xahar f'pazjenti b'mard negattiv għal HBeAg.

It-tul tat-terapija f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'epatite B kronika

L-aħjar tul tat-trattament mhux magħruf. It-twaqqif tat-trattament jista' jkun ikkunsidrat kif ġej:

- F'pazjenti b'HBeAg pożittiv mingħajr ċirrozi, it-trattament għandu jingħata għal mill-inqas 12-il xahar wara li s-serokonverżjoni ta' HBe (tnaqqis ta' HBeAg u tnaqqis ta' DNA tal-HBV b'osservazzjoni ta' anti-HBe fuq żewġ kampjuni konsekuttivi tas-serum mill-inqas 3-6 xhur bogħod minn xulxin) tkun ikkonfermata jew sakemm ikun hemm is-serokonverżjoni ta' HBs jew ikun hemm tnaqqis tal-effikaċja (ara sezzjoni 4.4). Il-livelli tal-ALT u tad-DNA tal-HBV fis-serum għandhom ikunu evalwati regolarment wara t-twaqqif tat-trattament, biex tinstab kwalunkwe rikaduta viroloġika li sseħħ wara ċertu żmien.
- F'pazjenti b'HBeAg negattiv mingħajr ċirrozi, it-trattament għandu jingħata mill-inqas sakemm ikun hemm serokonverżjoni tal-HBs jew ikun hemm evidenza ta' telf tal-effikaċja. It-twaqqif tat-trattament jista' jiġi kkunsidrat ukoll wara li jinkiseb trażzin viroloġiku stabbli (jiġifieri għal mill-inqas 3 snin) sakemm il-livelli tal-ALT u tad-DNA tal-HBV fis-serum ikunu evalwati regolarment wara t-twaqqif tat-trattament, biex tinstab kwalunkwe rikaduta viroloġika li sseħħ wara ċertu żmien. Bi trattament fit-tul għal iktar minn sentejn, hi rakkomandata evalwazzjoni mill-ġdid b'mod regolari biex tikkonferma li t-tkompli tat-terapija magħżula tibqa' tkun adattata għall-pazjent.

F'pazjenti adulti b'mard mhux kumpensat tal-fwied jew ċirrozi, il-waqqfien tat-trattament mhux rakkomandat.

Doża maqbuża

Jekk pazjent jinsa jiehu doża ta' Viread fi żmien 12-il siegħa mill-hin li fih tittiehed is-soltu, il-pazjent għandu jiehu Viread mal-ikel kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jiehu doża ta' Viread b'iktar minn 12-il siegħa u jkun kważi wasal il-hin għad-doża li jmiss, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ħa Viread, għandha tittiehed doża oħra. Jekk il-pazjent jirremetti iktar minn siegħa wara li jkun ħa Viread, m'hemmx bżonn jiehu doża oħra.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx informazzjoni fuqhiex wiehed jista' jagħti rakkomandazzjoni għall-pazjenti ta' 'l fuq minn 65 sena (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali

Tenofovir huwa eliminat permezz ta' tneħħija renali u l-esponiment għal tenofovir jiżdied f'pazjenti b'disfunzjoni renali.

Adulti

Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti adulti b'indeboliment renali moderat u sever (tneħħija tal-kreatinina ta' < 50 ml/min) u dejta dwar is-sigurtà fuq tul ta' żmien ma kinitx evalwata għal indeboliment renali hafif (tneħħija tal-kreatinina ta' 50-80 ml/min). Għalhekk, f'pazjenti adulti b'indeboliment renali, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss jekk il-benefiċċji potenzjali tat-trattament jkunu kkunsidrati li jiżbqu r-riskji potenzjali.

Aġġustamenti tad-doża bl-użu ta' tenofovir disoproxil 33 mg/g granijiet huma rakkomandati għal pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' < 50 ml/min.

Indeboliment renali hafif (tneħħija tal-krejinina ta' 50-80 ml/min)

Informazzjoni limitata minn studji kliniċi jissapportjaw dożaġġ ta' 245 mg darba kuljum ta' tenofovir disoproxil, ekwivalenti għal 7.5 mgħaref ta' granijiet, f'pazjenti b'indeboliment renali hafif.

L-aġġustamenti tad-doża ta' kuljum ta' tenofovir disoproxil 33 mg/g granijiet huma rakkomandati f'pazjenti b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-krejinina ta' 30-49 ml/min) jew sever (tneħħija tal-krejinina ta' < 30 ml/min), ibbażati fuq l-immudellar ta' tagħrif farmakokinetiku ta' doża waħda f'individwi li huma negattivi għal HIV u dawk li ma kienux infettati bl-HBV b'livelli differenti ta' indeboliment renali, li jinkludu mard renali fl-aħħar stadju li jeħtieġu d-dijalizi tad-demmi. Dan it-tagħrif farmakokinetiku dwar l-immudellar ma kienx ikkonfermat fl-istudji kliniċi. Għalhekk, ir-rispons kliniku għat-trattament u l-funzjoni renali għandhom ikunu mmonitorjati, mill-qrib f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment renali moderat (tneħħija tal-krejinina ta' 30-49 ml/min)

L-għoti ta' 132 mg (4 mgħaref) ta' tenofovir disoproxil 33 mg/g granijiet darba kuljum hu rakkomandat.

Indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejinina ta' < 30 ml/min) u pazjenti fuq id-dijalizi tad-demmi

Għal pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' 20-29 ml/min: L-għoti ta' 65 mg (2 mgħaref) ta' tenofovir disoproxil 33 mg/g granijiet darba kuljum hu rakkomandat.

Għal pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' 10-19 ml/min: L-għoti ta' 33 mg (mgħarfa 1) ta' tenofovir disoproxil 33 mg/g granijiet darba kuljum hu rakkomandat.

Pazjenti fuq id-dijalizi tad-demmi: 16.5 mg (mgħarfa ta' 0.5) ta' tenofovir disoproxil 33 mg/g granijiet jistgħu jingħataw wara li tintemm kull sessjoni ta' 4 sigħat ta' dijalizi tad-demmi.

Dawn l-aġġustamenti fid-doża ma kinux ikkonfermati fl-istudji kliniċi. Għalhekk, ir-rispons kliniku għat-trattament u l-funzjoni renali għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

L-ebda rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ma jistgħu jingħataw għal pazjenti li ma kienux qegħdin fuq dijalizi tad-demmi bi tneħħija tal-krejinina ta' < 10 ml/min.

Pazjenti pedjatriċi

L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża m'huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Jekk Viread jitwaqqaf f'pazjenti b'epatite B kronika infettati jew mhux infettati bl-HIV, dawn il-pazjenti għandhom ikunu immonitorjati mill-qrib għal evidenza jekk l-epatite tmur għall-aġar (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil fi tfal infettati bl-HIV-1 jew tfal b'epatite B kronika li għandhom inqas minn sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Viread granijiet għandu jitkejjel bl-imġharfa tad-dożaġġ fornuta. Mgħarfa waħda mhux imburgata tforni 1 g ta' granijiet li fiha 33 mg ta' tenofovir disoproxil. Viread granijiet għandu jithallat f'kontenitur ma' ikel artab li ma jkunx jeħtieġ li wieħed jomogħdu, pereżempju yoghurt, sauce tat-tuffieħ jew ikel tat-trabi. Mgħarfa waħda (15 ml) ta' ikel artab għal kull mgħarfa waħda mhux

imburgata ta' granijiet hi mehtieġa. It-tahlita kollha għandha tinbela' immedjatament. Viread granijiet m'għandhomx jithalltu ma' likwidi.

Viread għandu jittiehed darba kuljum, mill-ħalq mal-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

L-ittestjar għall-antikorpi tal-HIV għandu jkun offrut lill-pazjenti kollha infettati bl-HBV qabel ma tinbeda t-terapija b'tenofovir disoproxil (ara hawn taht *Ko-infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B*).

Epatite B

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li tenofovir disoproxil, ma kienx ippruvat li jelimina r-riskju ta' trażmissjoni ta' HBV lil haddiehor minn kuntatt sesswali jew tnigġiż tad-dem. Prekawzjonijiet adegwati għandhom jibqgħu jittiehdu.

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

- Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide.
- Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil.
- L-ġhoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara Sezzjoni 4.5).

Terapija tripla ma' nukleosides/nukleotides

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' falliment viroloġiku, u ta' reżistenza li titfaċċa, li sehhew it-tnejn li huma fi stadju bikri f'pazjenti bl-HIV, meta tenofovir disoproxil ngħata flimkien ma' lamivudine u abacavir, kif ukoll ma' lamivudine u didanosine bħala kors ta' ġhoti ta' darba kuljum.

Effetti renali u fuq l-għadam fil-popolazzjoni adulta

Effetti renali

Tenofovir huwa eliminat prinċipalment mill-kliwi. Kollass renali, indeboliment renali, kreatinina għolja, ipofosfatimja u tubulopatija prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi) kienu rrapportati bl-użu ta' tenofovir disoproxil fl-użu kliniku (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ renali

Hu rakkomandat li t-tnehhija tal-kreatinina tkun ikkalkulata fil-pazjenti kollha qabel ma tinbeda t-terapija b'tenofovir disoproxil u l-funzjoni renali (tnehhija tal-kreatinina u phosphate fis-serum) tkun wkoll immonitorjata wara ġimagħtejn sa erba' ġimgħat ta' trattament, wara tliet xhur ta' trattament u wara kull tlieta sa sitt xhur ta' trattament wara dak il-perjodu f'pazjenti mingħajr fatturi ta' riskju renali. F'pazjenti li qegħdin f'riskju għal indeboliment renali, monitoraġġ iktar frekwenti tal-funzjoni renali hu mehtieġ.

Immanigġjar renali

Jekk il-phosphate fis-serum huwa < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) jew it-tnehhija tal-kreatinina tonqos għal < 50 ml/min, fi kwalunkwe pazjent adult li qed jirċievi tenofovir disoproxil, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, inkluż il-kejl tal-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-dem, tal-potassium fid-dem u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Konsiderazzjoni għandha tingħata wkoll għall-waqfien tat-trattament b'tenofovir disoproxil f'pazjenti adulti bi tnehhija tal-kreatinina mnaqqsa għal < 50 ml/min jew tnaqqis tal-phosphate fis-serum għal < 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l). L-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata.

L-għoti flimkien u riskju ta' tossiċità renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' jew fi żmien qasir minn meta jkun ittiegħ prodott mediċinali nefrotossiku (eż. aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin-2) għandu jiġi evitat. Jekk l-użu konkomitanti ta' tenofovir disoproxil u ta' sustanzi nefrotossiċi ma jistax jkun evitat, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata ta' kull ġimgħa.

Każijiet ta' kollass tal-kliwi akuta wara l-bidu ta' doża għolja jew mediċini multipli anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs) ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil, u b'fatturi ta' riskju għal disfunzjoni renali. Jekk tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' NSAID, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata b'mod adegwat.

Riskju oġġla ta' indeboliment renali ġie rappurdat f'pazjenti li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil flimkien ma' impeditur ta' protease msaħħa b'ritonavir jew cobicistat. Monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu meħtieġ f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.5). F'pazjenti b'fatturi ta' riskju renali, l-għoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' impeditur ta' protease msaħħa għandu jiġi evalwat b'attenzjoni.

Tenofovir disoproxil ma ġiex klinikament evalwat f'pazjenti li kienu qed jirċievu prodotti mediċinali li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, li jinkludi t-trasportatur enajoniku organiku uman (hOAT) tal-proteini tat-trasport 1 u 3 jew MRP 4 (eż. cidofovir, prodott mediċinali nefrotossiku magħruf). Dawn il-proteini tat-trasportatur renali jistgħu jkunu responsabbli għas-sekrezzjoni tubulari u parzjalment, għall-eliminazzjoni ta' tenofovir u cidofovir mill-kliwi. Għalhekk, il-farmakokinetiċi ta' dawn il-prodotti mediċinali li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, li jinkludu l-proteini tat-trasport hOAT 1 u 3 jew MRP 4, jistgħu jkunu mibdula jekk ikunu mogħtija flimkien. Sakemm ma jkunx neċessarju b'mod ċar, l-użu konkomitanti ta' dawn il-prodotti mediċinali li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, mhux irrakkomandat, iżda jekk dan l-użu ma jistax ikun evitat, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata kull ġimgħa (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment renali

Is-sigurtà renali b'tenofovir disoproxil kienet studjata biss b'mod limitat hafna f'pazjenti adulti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi (tneħħija tal-krejinina < 80 ml/min).

Pazjenti adulti bi tneħħija tal-krejinina ta' < 50 ml/min, li jinkludu pazjenti fuq id-dijaliżi tad-demmm
Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi. Għalhekk, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss jekk il-benefiċċji potenzjali tat-trattament ikunu kkunsidrati li jiżbqu r-riskji potenzjali. F'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi (tneħħija tal-krejinina ta' < 50 ml/min) id-doża ta' kuljum għandha tkun aġġustata u l-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Effetti fuq l-għadam

Anormalitajiet fl-għadam bħal osteomalaċja li jistgħu jidhru bħala wġiġħ persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li b'mod mhux frekwenti jistgħu jikkontribwixxu għal ksur jistgħu jkunu assoċjati ma' tubulopatija renali prossimali kkaġunata minn tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8).

Ġie osservat tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD, bone mineral density) b'tenofovir disoproxil fi provi kliniċi kkontrollati randomised li damu sa 144 ġimgħa f'pazjenti infettati bl-HIV jew bl-HBV (ara sezzjoni 4.8 u 5.1). Dan it-tnaqqis fil-BMD ġeneralment tjeib wara t-twaqqif tat-trattament.

Fi studji oħrajn (prospettivi u cross-sectional), l-aktar tnaqqis evidenti fil-BMD ġie osservat f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil bħala parti minn kors li fih impeditur ta' protease msaħħa.

B'mod globali, minhabba l-anormalitajiet fl-għadam assoċjati ma' tenofovir disoproxil u l-limitazzjonijiet ta' data fit-tul dwar l-impatt ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam u r-riskju

ta' ksur, korsijiet alternattivi ta' trattament għandhom jiġu kkunsidrati għal pazjenti b'osteoporozzi jew b'passat mediku ta' ksur tal-għadam.

Jekk ikun hemm suspett jew jinstabu xi anormalitajiet fl-għadam, għandha tinkiseb konsultazzjoni xierqa.

Effetti renali u fuq l-għadam fil-popolazzjoni pedjatrika

Hemm incertezzi dwar it-tossicità fl-għadam u fil-kliewi assoċjati mal-effetti fit-tul. Flimkien ma' dan, ir-riversibbiltà ta' tossicità renali ma tistax tiġi aċċertata b'mod sħiħ. Għalhekk, metodoloġija multidixxiplinarja hi rakkomandata biex wiehed jiżen b'mod adegwat fuq bażi individwali, il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju tat-trattament, biex jiġi deċiż il-monitoraġġ xieraq waqt it-trattament (li jinkludi deċiżjoni għat-twaqqif tat-trattament) u l-konsiderazzjoni tal-htieġa ta' supplimentazzjoni.

Effetti renali

Reazzjonijiet avversi renali konsistenti ma' tubulopatija renali prossimali ġew irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 li għandhom minn sentejn sa < 12-il sena fi studju kliniku GS-US-104-0352 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Monitoraġġ renali

Il-funzjoni renali (tnehhija tal-kreatinina u serum phosphate) għandha tiġi evalwata qabel it-trattament, u mmonitorata waqt it-trattament bħal fil-każ tal-adulti (ara hawn fuq).

Immanigġjar renali

Jekk il-phosphate fis-serum ikun ikkonfermat li hu < 3.0 mg/dl (0.96 mmol/l) fi kwalunkwe pazjent pedjatriku li jkun qed jirċievi tenofovir disoproxil, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, inkluż il-kejl tal-koncentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm, tal-potassium fid-demm u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Jekk ikun hemm suspett jew jinstabu xi anormalitajiet fil-kliewi, għandha tinkiseb konsultazzjoni ma' nefroloġist biex tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil. L-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun giet identifikata.

L-ġhoti flimkien u riskju ta' tossicità renali

L-istess rakkomandazzjonijiet japplikaw bħal fil-każ tal-adulti (ara hawn fuq).

Indeboliment renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2). Tenofovir disoproxil m'għandux jinbeda f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali u għandu jitwaqqaf f'pazjenti pedjatriċi li jiżviluppaw indeboliment renali matul it-terapija b'tenofovir disoproxil.

Effetti fuq l-għadam

Viread jista' jikkawża tnaqqis fil-BMD. L-effetti tat-tibdil fil-BMD assoċjati ma' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam fit-tul u r-riskju futur ta' ksur mhuwiex ċerti (ara sezzjoni 5.1).

Jekk jinstabu jew ikun hemm suspett ta' xi anormalitajiet fl-għadam f'pazjenti pedjatriċi, konsultazzjoni xierqa għandha tinkiseb ma' endokrinologu u/jew nefrologu.

Mard tal-fwied

Dejta dwar is-sigurtà u l-effikaċja hi limitata ħafna f'pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied.

Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti infettati bl-HBV b'mard tal-fwied mhux kumpensat u li għandhom punteġġ ta' Child-Pugh-Turcotte (CPT) ta' > 9. Dawn il-pazjenti jistgħu jkun f'riskju oghla li jkollhom reazzjonijiet avversi serji tal-fwied jew tal-kliewi. Għalhekk, il-parametri tal-fwied, tal-marrara u tal-kliewi għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Epatite li tmur għall-agħar

Għall-agħar waqt it-trattament: Epatite B kronika li tmur għall-agħar spontanament hija relattivament komuni u kkaratterizzata minn żidiet temporanji fl-ALT tas-serum. Wara li tinbeda terapija antivirali, l-ALT tas-serum jista' jiżdied f'xi pazjenti (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti b'mard tal-fwied kumpensat, dawn iż-żidiet fl-ALT tas-serum ġeneralment ma jkunux akkompanjati minn żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' bilirubina fis-serum jew dikumpensazzjoni epatika. Pazjenti b'ċirrozi jistgħu jkunu f'riskju ogħla għal dikumpensazzjoni epatika wara li l-epatite tmur għall-agħar u għalhekk għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija.

Għall-agħar wara t-twaqqif tat-trattament: Epatite li tmur għall-agħar b'mod akut kienet irrappurtata ukoll f'pazjenti li kienu waqfu t-terapija kontra epatite B. Epatite li marret għall-agħar wara t-trattament normalment kienet assoċjata ma' żieda fid-DNA tal-HBV, u fil-maġġoranza tagħha dehret li hija limitata. Madankollu, epatite li tmur għall-agħar b'mod sever, li jinkludu fatalitajiet, kienet rrappurtata. Il-funzjoni epatika għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib, ripetutament, b'eżaminazzjonijiet kliniċi u tal-laboratorju għal mill-inqas 6 xhur wara t-twaqqif tat-terapija kontra epatite B. Jekk ikun xieraq, it-tkomplija mill-ġdid tat-terapija kontra epatite B tista' tkun meħtieġa. F'pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat, għax li l-epatite tmur għall-agħar wara t-trattament jista' jwassal għal dikumpensazzjoni epatika.

Mard tal-fwied li jmur għall-agħar huwa serju b'mod speċjali, u xi kultant ikunu fatali f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat.

Ko-infezzjoni bl-epatite Ċ jew D: M'hemm l-ebda dejta dwar l-effikaċja ta' tenofovir f'pazjenti ko-infettati bil-virus ta' l-epatite Ċ jew D.

Ko-infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B: Minhabba r-riskju ta' żvilupp ta' reżistenza mill-HIV, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss bħala parti minn kors ta' kumbinazzjoni antiretrovirali xieraq f'pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV. Pazjenti li diġà jbatu minn disfunzjoni tal-fwied, li tinkludi epatite kronika attiva, għandhom żieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata (CART) u jeħtieġ li jiġu monitorjati skond il-prattika normali. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard tal-fwied qed imur għall-agħar f'pazjenti bħal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom ikunu kkunsidrati. Madankollu, wiehed għandu jinnota li żidiet fl-ALT jistgħu jkunu parti mit-tneħħija tal-HBV matul terapija b'tenofovir, ara hawn fuq *Epatite li tmur għall-agħar*.

Użu ta' ċerti sustanzi antivirali kontra l-virus tal-epatite Ċ

L-ġhotti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil ma' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ġie muri li jżid il-koncentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma, speċjalment meta jintuża flimkien ma' kors għal HIV li fih tenofovir disoproxil u potenzjatur farmaċewtiku (ritonavir jew cobicistat). Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fl-ambjent ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmaċewtiku għadha ma ġietx stabbilita. Ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mal-ġhotti fl-istess hin ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ma' tenofovir disoproxil mogħti flimkien ma' impeditur tal-protease ta' HIV imsahħaħ (eż. atazanavir jew darunavir) għandhom jiġu kkunsidrati, b'mod partikolari f'pazjenti b'riskju miżjud ta' disfunzjoni renali. Pazjenti li rċievu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir fl-istess hin ma' tenofovir disoproxil u impeditur tal-protease ta' HIV imsahħaħ għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwi li tirrelata dan ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Disfunzjoni tal-mitokondrija wara esponiment *in utero*

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti t-trattament b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrapportati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtropenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejzimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li dehru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija esposta fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikulari riżultati newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trażmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tar-riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali tista' sseħħ u tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati matul l-ewwel fitt ġimghat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u t-trattament jinbeda meta meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li tkun ġejja minn ħafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' l-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oġġla tal-piż tal-ġisem), kienu rrapportati każijiet ta' osteonekrozi partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jiehdu parir mediku jekk ikollhom uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

Anzjani

Tenofovir disoproxil ma ġiex studjat f'pazjenti li jkollhom iktar minn 65 sena. Pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni renali; għalhekk għandha tingħata attenzjoni partikulari meta pazjenti anzjani jkunu qed jingħataw it-trattament b'tenofovir disoproxil.

Viread granijiet fihom mannitol, li jista' jkollu effett lassattiv ħafif.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Ibbażat fuq riżultati ta' esperimenti *in vitro* u r-rotta ta' l-eliminazzjoni magħrufa ta' tenofovir, il-potenzjal għall-interazzjonijiet medjata minn CYP450 li tinvolvi tenofovir ma' prodotti mediċinali oħra hija baxxa.

L-użu fl-istess hin mhuwiex rakkomandat

Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide.

Viread m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil.

Didanosine

L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 2).

Prodotti medicinali eliminati mill-kliwi

Minhabba li tenofovir hu primarjament eliminat mill-kliwi, l-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' prodotti medicinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliwi jew jikkompetu għas-sekrezzjoni tubulari attiva permezz tal-proteini tat-trasport hOAT 1, hOAT 3 jew MRP 4 (eż. cidofovir) jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet fis-serum ta' tenofovir u/jew il-prodotti medicinali li jingħataw flimkien.

L-użu ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' jew fi żmien qasir minn meta jkun ittiegħed prodott medicinali nefrotossiku għandu jiġi evitat. Xi eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin-2 (ara sezzjoni 4.4).

Billi tacrolimus jista' jaffettwa l-funzjoni renali, monitoraġġ mill-qrib tad-doża hu rakkomandat meta jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil.

Interazzjonijiet oħra

Interazzjonijiet bejn tenofovir disoproxil u prodott medicinali oħrajn huma elenkati fit-Tabella 2 hawn taħt (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”, darbtejn kuljum b'“b.i.d.” u darba kuljum bi “q.d.”).

Tabella 2: Interazzjonijiet bejn tenofovir disoproxil u prodott medicinali oħrajn

Prodott medicinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-medicina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Impedituri ta' protease		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahħaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: L-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahħaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: L-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahħaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max} , C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
NRTIs		
Didanosine	L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jirriżulta f'żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistemiku għad-didanosine.	Mhux rakkomandat li tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' didanosine (ara sezzjoni 4.4). Żieda fl-esponiment sistemiku għal didanosine tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine. B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika li kultant kienu fatali. L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-għadd ta' ċelluli CD4, possibbilment minħabba interazzjoni intraċellulari li żżid didanosine fosforilat (jigifieri attiv). Dożaġġ imnaqqas ta' 250 mg didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' rapporti ta' rati għoljin ta' falliment viroloġiku f'diversi kumbinazzjonijiet li kienu ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C_{max} : ↔	Tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil (ara sezzjoni 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C_{max} : ↔	L-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil ingħata flimkien ma' entecavir.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sustanzi antivirali tal-virus tal-Epatite Ċ		
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_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 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_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 41% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u lopinavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 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_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' efavirenz huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir. Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' korsijiet li fihom efavirenz mhux rakkomandat.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' 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_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tigi wżata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

¹ Dejta ġġenerata minn dożaġġ simultanju b'ledipasvir/sofosbuvir. Għoti mqassam (f'intervalli ta' 12-il siegħa) ipprova riżultati simili.

² Il-metabolit predominanti ta' sofosbuvir fiċ-ċirkolazzjoni.

³ Studju mwettaq b'voxilaprevir 100 mg addizzjonali sabiex jinkisbu l-esponimenti għal voxilaprevir mistennija f'pazjenti infettati b'HCV.

Studji li saru bi prodotti mediċinali oħra

Ma kien hemm l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil ingħata flimkien ma' emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (imsaħħaħ b'ritonavir), methadone, ribavirin, rifampicin, tacrolimus, jew il-kontraċettiv ormonali norgestimate/ethinyl oestradiol.

Tenofovir disoproxil għandu jittiehed mal-ikel, għax dan isaħħaħ il-biodisponibilità ta' tenofovir (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (iktar min 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid assoċjati ma' tenofovir disoproxil. Studji f'annimali ma urewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' tenofovir disoproxil jista' jkun ikkonsidrat waqt it-tqala, jekk hemm il-bżonn għalih.

Fil-letteratura, l-esponiment għal tenofovir disoproxil fit-tielet trimestru tat-tqala ntwer li jnaqqas ir-riskju ta' trażmissjoni ta' HBV mill-omm għat-tarbija jekk tenofovir disoproxil jingħata lil ommijiet, flimkien ma' globulina immuni tal-epatite B u tilqima tal-epatite B fit-trabi.

Fi tliet provi kliniċi kkontrollati, total ta' 327 mara tqila b'infezzjoni kronika ta' HBV ingħataw tenofovir disoproxil (245 mg) darba kuljum mill-ġimgħa 28 sal-ġimgħa 32 tat-tqala sa minn xahar sa xahrejn wara l-ħlas; in-nisa u t-trabi tagħhom ġew segwiti sa 12-il xahar wara t-twelid. Minn din id-data ma ħareġ l-ebda sinjal ta' sigurtà.

Treddiġh

Ġeneralment, jekk it-tarbijja tat-twelid tkun immaniġġjata b'mod adegwat għall-prevenzjoni tal-epatite B mat-twelid, omm bl-epatite B tista' tredda' lit-tarbijja tagħha.

Tenofovir huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi ħafna u l-esponiment tat-trabi mill-ħalib tas-sider huwa kkunsidrat żgħir ħafna. Għalkemm id-*data* fit-tul hija limitata, ma għet irrappurtata l-ebda reazzjoni avversa fi trabi mreda', u ommijiet infettati bl-HBV li jużaw tenofovir disoproxil jistgħu jreddgħu.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbijja, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

Hemm dejta klinika limitata dwar l-effett ta' tenofovir disoproxil fuq il-fertilità. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena fuq il-fertilità minn tenofovir disoproxil.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li l-isturdament kien irrappurtat waqt it-trattament b'tenofovir disoproxil.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

HIV-1 u epatite B: F'pazjenti li jkunu qed jirċievu tenofovir disoproxil, avvenimenti rari ta' indeboliment renali, kollass renali u avvenimenti mhux komuni ta' tubulopatija renali prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi), li xi kultant wasslu għal anormalitajiet fl-għadam (li b'mod mhux frekwenti jikkontribwixxu għal ksur) kienu rrappurtati. Monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat għal pazjenti li jkunu qed jirċievu Viread (ara sezzjoni 4.4).

HIV-1: Madwar terz tal-pazjenti jistgħu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi wara t-trattament b'tenofovir disoproxil meta mogħti ma' mediċini antiretrovirali oħra. Dawn ir-reazzjonijiet is-soltu huma effetti gastro-intestinali minn ħfief sa moderati. Madwar 1% tal-pazjenti adulti li ħadu t-trattament b'tenofovir disoproxil ma komplewx it-trattament minħabba l-effetti gastro-intestinali.

Epatite B: Madwar kwart tal-pazjenti jistgħu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi wara t-trattament b'tenofovir disoproxil, li l-biċċa l-kbira tagħhom ikunu ħfief. Fi studji kliniċi li saru fuq pazjenti infettati bl-HBV, l-iktar reazzjoni avversa għal tenofovir disoproxil li seħħet b'mod frekwenti kienet tqalligh (5.4%).

Epatite li tmur għall-aġġar b'mod akut kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu t-trattament kif ukoll f'pazjenti li waqqfu t-terapija kontra epatite B (ara sezzjoni 4.4).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

L-istima ta' reazzjonijiet avversi għal tenofovir disoproxil hi bbażata fuq dejta dwar is-sigurtà minn esperjenza minn studji kliniċi u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi kollha huma ppreżentati f'Tabella 3.

Studji kliniċi dwar HIV-1: L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studju kliniku dwar HIV-1 hija bbażata fuq l-esperjenza miksuba f'żewġ studji f'653 pazjent adult esperjenzati bit-trattament li rċiew trattament b'tenofovir disoproxil (n = 443) jew placebo (n = 210) ikkombinati ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra għal 24 ġimġha u ukoll fi studju komparattiv double-blind ikkontrollat li fih 600 pazjent adult li qatt ma kienu ħadu din it-trattament qabel, irċiew it-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil (n = 299) jew stavudine (n = 301) ikkombinati ma' lamivudine u efavirenz għal 144 ġimġha.

Studji kliniċi dwar epatite B: L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studju kliniku dwar HBV hija primarjament ibbażata fuq l-esperjenza f'żewġ studji komparattivi, double-blind u kkontrollati fuq 641 pazjent adult b'epatite B kronika u mard tal-fwied kumpensat li rċieww trattament b'tenofowir disoproxil 245 mg kuljum (n = 426) jew adefowir dipivoxil 10 mg kuljum (n = 215) għal 48 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati bit-tkomplija tat-trattament għal 384 ġimgħa kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta' tenofowir disoproxil. Wara tnaqqis inizjali ta' madwar -4.9 ml/min (bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft-Gault) jew -3.9 ml/min/1.73 m² (bl-użu tal-ekwazzjoni tal-modifikazzjoni tad-dieta f'mard renali [MDRD]) wara l-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament, ir-rata ta' tnaqqis annwali wara l-linja bażi tal-funzjoni renali rrappurtata f'pazjenti ttrattati b'tenofowir disoproxil kienet ta' -1.41 ml/min kull sena (bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft-Gault) u -0.74 ml/min/1.73 m² kull sena (bl-użu tal-ekwazzjoni MDRD).

Pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat: Il-profil tas-sigurtà ta' tenofowir disoproxil f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat kien evalwat fi studju (GS-US-174-0108) double-blind, ikkontrollat b'mod attiv li fih il-pazjenti adulti rċieww trattament b'tenofowir disoproxil (n = 45) jew emtricitabine flimkien ma' tenofowir disoproxil (n = 45) jew entecavir (n = 22) għal 48 ġimgħa.

Fil-fergħa tal-istudju dwar tenofowir disoproxil, 7% tal-pazjenti waqqfu t-trattament minhabba avveniment avvers; 9% tal-pazjenti kellhom żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl sa ġimgħa 48; ma kien hemm l-ebda differenzi statistikament sinifikanti bejn il-fergħat tal-istudju dwar tenofowir kombinat u l-fergħa tal-istudju dwar entecavir. Wara 168 ġimgħa, 16% (7/45) tal-grupp ta' tenofowir disoproxil, 4% (2/45) tal-grupp ta' emtricitabine u tenofowir disoproxil, u 14% (3/22) tal-grupp ta' entecavir esperjenzaw nuqqas ta' tollerabilità. Tlettax fil-mija (6/45) tal-grupp ta' tenofowir disoproxil, 13% (6/45) tal-grupp ta' emtricitabine u tenofowir disoproxil, u 9% (2/22) tal-grupp ta' entecavir kellhom żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl.

F'ġimgħa 168, f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat, ir-rata ta' mewt kienet ta' 13% (6/45) fil-grupp ta' tenofowir disoproxil, 11% (5/45) fil-grupp ta' emtricitabine u tenofowir disoproxil u 14% (3/22) fil-grupp ta' entecavir. Ir-rata ta' karċinoma epatoċellulari kienet ta' 18% (8/45) fil-grupp ta' tenofowir disoproxil, 7% (3/45) fil-grupp ta' emtricitabine u tenofowir disoproxil u 9% (2/22) fil-grupp ta' entecavir.

Individwi b'punteġġ għoli ta' CPT fil-linja bażi kienu f'riskju ogħla li jiżviluppaw avvenimenti avversi serji (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'epatite B kronika reżistenti għal lamivudine: L-ebda reazzjonijiet avversi ġodda għal tenofowir disoproxil ma kienu identifikati minn studju randomised u double-blind (GS-US-174-0121) li fih 280 pazjent reżistenti għal lamivudine irċieww trattament b'tenofowir disoproxil (n = 141) jew emtricitabine/tenofowir disoproxil (n = 139) għal 240 ġimgħa.

Ir-reazzjonijiet avversi b'raba suspetta (almenu possibbli) mat-trattament huma elenkati hawn taħt skond il-klassi ta' sistema ta' l-organi fil-ġisem u skond il-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Il-frekwenza hija deskritta bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$) jew rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$).

Tabella 3: Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofowir disoproxil bbażat fuq studju kliniku u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Frekwenza	Tenofowir disoproxil
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	
Komuni ħafna:	ipofosfatimja ¹
Mhux komuni:	ipokalmija ¹
Rari:	aċidożi lattika

Frekwenza	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni ħafna:	sturdament
Komuni:	uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	
Komuni ħafna:	dijarrea, rimettar, tqalligħ
Komuni:	uġiġħ addominali, nefħa addominali, gass fl-istonku
Mhux komuni:	pankreatite
<i>Disturbi fiġ-fwied u fiġ-marrara:</i>	
Komuni:	żieda fit-transaminases
Rari:	stejatożi epatika, epatite
<i>Disturbi fiġ-ġilda u fiġ-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	
Komuni ħafna:	raxx
Rari:	aŋġjoedema
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnetivi:</i>	
Komuni:	tnaqqs fid-densità minerali tal-ġħadam ³
Mhux komuni:	rabdomijolosi ¹ , dgħjufija fiġ-muskoli ¹
Rari:	osteomalaċja (li tidher bħala wġiġħ fl-ġħadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) ^{1,2} , majopatija ¹
<i>Disturbi fiġ-kliwi u fis-sistema urinaria:</i>	
Mhux komuni:	żieda fiġ-krejinina, tubulopatija renali prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi)
Rari:	kollass tal-kliwi akut, kollass tal-kliwi, nekrozi tubulari akuta, nefrite (li tinkludi nefrite interstizzjali akuta) ² , dijabete <i>insipidus</i> nefroġenika
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Komuni ħafna:	astenja
Komuni:	għeja kbira

¹ Din ir-reazzjoni avversa tista' sseħħ bħala konsegwenza ta' tubulopatija renali prossimali. Mhijiex ikkunsidrata li hi assoċjata b'mod kawżali ma' tenofovir disoproxil fl-assenza ta' din il-kundizzjoni.

² Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq iżda mhux osservata fi studji kliniċi kkontrollati randomised jew il-programm ta' aċċess imkabbar ta' tenofovir disoproxil. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stmata mill-kalkulazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal tenofovir disoproxil fi studji kliniċi kkontrollati randomised u l-programm ta' aċċess imkabbar (n = 7,319).

³ Il-frekwenza ta' din ir-reazzjoni avversa kienet stmata abbażi ta' data dwar is-sigurtà dderivata minn studji kliniċi differenti b'TDF f'pazjenti infettati bl-HBV. Ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

HIV-1 u epatite B:

Indeboliment renali

Billi Viread jista' jikkawża ħsara renali, il-monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 *Sommarju tal-profil tas-sigurtà*). Tubulopatija renali prossimali ġeneralment fieqet jew marret għall-aħjar wara t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Madankollu, f'xi pazjenti, tnaqqis fit-tneħħija tal-krejinina m'għaddietx kompletament minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Pazjenti f'riskju ta' indeboliment renali (bħal pazjenti b'fatturi ta' riskju renali fiġ-linja bażi, mard ta' l-HIV li jkun fi stadju avanzat, jew pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali nefrotossici fl-istess ħin) għandhom riskju akbar li jkollhom irkupru mhux komplet tal-funzjoni renali minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Aċidozi lattika

Kienu rrapportati każijiet ta' aċidozi lattika b'tenofovir disoproxil waħdu jew flimkien ma' antiretrovirali oħra. Pazjenti li għandhom fatturi li jippredisponu bħal pazjenti b'marda mhux kumpensata tal-fwied, jew pazjenti li jirċievu mediċini fl-istess waqt magħrufa li jikkawżaw aċidozi lattika huma f'riskju akbar li jkollhom aċidozi lattika severa waqt trattament b'tenofovir disoproxil, inklużi riżultati fatali.

HIV-1:

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demmm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu tar-riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi

Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan il-mard mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Epatite B:

Epatite li tmur għall-aġġar waqt it-trattament

Fi studji fuq pazjenti li qatt ma' ngħataw nukleosides zidiet tal-ALT waqt it-trattament ta' > 10 darbiet iżjed mill-ULN (limitu ta' fuq tan-normal) u iktar mid-doppju tal-linja bażi seħħew fi 2.6% tal-pazjenti li kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil. Żidiet tal-ALT waqt it-trattament kellhom medjan ta' ħin biex jibdwu ta' 8 ġimgħat, fiequ bit-tkomplija tat-trattament, u, fil-maġġoranza tal-każijiet, kienu assoċjati ma' tnaqqis ta' $\geq 2 \log_{10}$ kopja/ml ta' ammont virali li seħħ qabel jew fl-istess ħin maż-żieda fl-ALT. Il-monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni epatika hu rakkomandat matul it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Epatite li tmur għall-aġġar wara t-twaqqif tat-trattament

F'pazjenti infettati bl-HBV, evidenza klinika u mil-laboratorju ta' epatite li tmur għall-aġġar seħħew wara t-twaqqif tat-terapija tal-HBV (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq żewġ studji randomised (studji GS-US-104-0321 u GS-US-104-0352) f'184 pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 (minn età ta' sentejn sa < 18-il sena) li rċiew it-trattament b'tenofovir disoproxil (n = 93) jew bil-plaċebo/komparatur attiv (n = 91) flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra għal 48 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċiew trattament b'tenofovir disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjoni 4.8 *Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi* u 5.1).

Tnaqqis fil-BMD ġie rrappurtat f'pazjenti pedjatriċi. F'adolesxenti infettati b'HIV-1, il-punteggi Ż tal-BMD osservati f'individwi li rċiew tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċiew plaċebo. Fi tfal infettati b'HIV-1, il-punteggi Ż tal-BMD osservati f'individwi li qalbu għal tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li baqgħu fuq il-kors tagħhom li kien fih stavudine jew zidovudine (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Fi studju GS-US-104-0352, 8 minn 89 pazjent pedjatriku (9.0%) esposti għal tenofovir disoproxil (esponiment medjan ta' tenofovir disoproxil ta' 331 ġimgħa) waqqfu l-mediċina tal-istudju minħabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali tal-kliewi, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil. Seba' pazjenti kellhom rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata (GFR) b'valuri bejn 70 u 90 mL/min/1.73 m². Fosthom, 3 pazjenti kellhom tnaqqis klinikament sinifikanti fil-GFR stmat li marret għall-aħjar wara li twaqqaf tenofovir disoproxil.

Epatite B kronika

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq studju randomised (studju GS-US-174-0115) f'106 pazjenti adolexxenti (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) b'epatite B kronika li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) jew placebo (n = 54) għal 72 ġimgħa u studju randomised (Studju GS-US-174-0144) f'89 pazjent b'epatite B kronika (b'età minn sentejn sa < 12-il sena) li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil (n = 60) jew placebo (n = 29) għal 48 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċiew it-trattament b'tenofovir disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.8 *Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi* u 5.1).

Tnaqqis fil-BMD ġie osservat f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HBV b'età minn sentejn sa < 18-il sena. Il-punteġġi Z tal-BMD osservati f'individwi li rċiew tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċiew placebo (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Popolazzjoni(jiet) speċjali ohrajn

Anzjani

Tenofovir disoproxil ma ġiex studjat f'pazjenti li jkollhom iktar minn 65 sena. Pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni renali, għalhekk għandha tingħata attenzjoni partikulari meta pazjenti anzjani jkun qad jingħataw it-trattament b'tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment renali

Billi tenofovir disoproxil jista' jikkawża tossiċità renali, monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu rakkomandat f'pazjenti adulti b'indeboliment renali ttrattati b'Viread (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2). L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.**

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Jekk isehh każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3), u t-trattament ta' appoġġ regolari għandu jingħata kif meħtieġ.

Immaniġġjar

Tenofovir jista' jitneħħa permezz ta' dijalizi tad-demmi; it-tneħħija b'dijalizi tad-demmi medjana ta' tenofovir hi ta' 134 ml/min. Mhux magħruf jekk tenofovir jistax jitneħħa permezz ta' dijalizi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; impedituri ta' nukleoside u nukleotide reverse transcriptase, Kodiċi ATC: J05AF07

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Tenofovir disoproxil fumarate huwa sustanza ta' fumarate tal-prodroga tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil huwa assorbit u mibdul għas-sustanza attiva tenofovir, li hija analoga ta' nukleoside monophosphate (nukleotide). Imbagħad tenofovir jinbidel għall-metabolit attiv, tenofovir diphosphate, terminatur tal-katina obligate, permezz ta' enzimi ċellulari espressi b'mod konstitutiv. Il-ħin biex il-livell ta' tenofovir diphosphate jonqos bin-nofs huwa ta' 10 sigħat ġewwa ċ-ċellula f'celluli

mononukleari tad-demmm periferali (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) attivati u 50 siegħa f'dawk li qed jistrieħu. Tenofovir diphosphate jinibixxi l-polimerases tar-reverse transcriptase tal-HIV-1 u l-polymerase tal-HBV permezz ta' kompetizzjoni diretta li tehel mas-sottostrat naturali tad-deoxyribonukleotide u, wara l-inkorporazzjoni ġod-DNA, permezz tat-terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Tenofovir diphosphate huwa impeditur dgħajef tal-polimerases ċellulari α , β , u γ . F'konċentrazzjonijiet sa 300 $\mu\text{mol/l}$, tenofovir ma wera l-ebda effett fuq is-sintesi mitokondrijali tad-DNA jew fuq il-produzzjoni ta' l-aċidu lattiku f'assay *in vitro*.

Dejta dwar l-HIV

Attività antivirali HIV in vitro: Il-konċentrazzjoni ta' tenofovir meħtieġa għall-inibizzjoni ta' 50% (EC_{50}) ta' l-istrejn naturali mrobbi fil-laboratorju HIV-1_{IIIB} huwa 1-6 $\mu\text{mol/l}$ f'razza ta' ċelluli tal-limfojdi u 1.1 $\mu\text{mol/l}$ kontra HIV-1 primarja sottotip B iżolati f'PBMCs. Tenofovir huwa ukoll attiv kontra s-sottotipi A, C, D, E, F, G, u O ta' HIV-1 u kontra HIV_{BaL} f'ċelluli makrofagi/monocistiċi primarji. Tenofovir juri attività *in vitro* kontra HIV-2, b' EC_{50} ta' 4.9 $\mu\text{mol/l}$ f'ċelluli MT-4.

Reżistenza: Strejns ta' HIV-1 bi tnaqqis fis-sensittività għal tenofovir u b'mutazzjoni K65R f'reverse transcriptase intagħżlu *in vitro* u f'xi pazjenti (ara Effikaċja klinika u sigurtà). Tenofovir disoproxil għandu jkun evitat f'pazjenti li mhux l-ewwel darba li ngħataw sustanzi antiretrovirali bi strejns bil-mutazzjoni K65R (ara sezzjoni 4.4). Barra minn hekk, sostituzzjoni K70E f'HIV-1 reverse transcriptase intgħażlet minn tenofovir u tirriżulta fis-sensittività mnaqqsa ta' livell baxx għal tenofovir.

Studji kliniċi fuq pazjenti esperjenzati bit-trattament evalwaw l-attività kontra l-HIV ta' tenofovir disoproxil 245 mg kontra strejns ta' HIV-1 b'reżistenza għal impedituri ta' nukleoside. Ir-riżultati jindikaw li pazjenti li l-marda tal-HIV tagħhom kellha 3 jew aktar mutazzjonijiet assoċjati ma' l-analogi ta' thymidine (TAMs) li kienu jinkludu l-mutazzjoni M41L jew L210W reverse transcriptase wrew tnaqqis fir-respons għat-terapija ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effetti ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1 esperjenzati bit-trattament u pazjenti li qatt ma kienu ħadu terapija qabel ġew ippruvati fi provi fuq medda ta' 48 ġimgħa u 144 ġimgħa rispettivament.

Fl-istudju GS-99-907, 550 pazjenti adulti esperjenzati bit-trattament kienu ttrattati bi placebo jew 245 mg tenofovir disoproxil għal 24 ġimgħa. Il-medja bażi ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4 kien ta' 427 ċelluli/ mm^3 , il-medja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 3.4 $\log_{10}$ kopja/ml (78% tal-pazjenti kellhom ammont ta' viri ta' < 5,000 kopja/ml) u d-dewmien medju tat-trattament għal HIV mogħti qabel kien ta' 5.4 snin. L-analiżi ġenotipika bażi ta' HIV iżolati minn 253 pazjenti wriet li 94% tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet reżistenti għal HIV-1 assoċjati ma' l-impedituri ta' nukleoside reverse transcriptase, 58% kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' l-impedituri ta' protease u 48% kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' l-impedituri ta' non-nukleoside reverse transcriptase.

F'Ġimgħa 24, il-bidla medja imkejla fuq ħin bil-linja bażi f' $\log_{10}$ livelli ta' plazma HIV-1 RNA (DAVG_{24}) kienet ta' -0.03 $\log_{10}$ kopja/ml u ta' -0.61 $\log_{10}$ kopja/ml għall-placebo u reċipjenti ta' 245 mg tenofovir disoproxil ($p < 0.0001$). Differenza sinifikanti fl-istatistika favur 245 mg tenofovir disoproxil dehret fil-bidla medja imkejla fuq ħin minn linja bażi f'Ġimgħa 24 (DAVG_{24}) għall-għadd ta' CD4 (+13 ċelluli/ mm^3 għal 245 mg tenofovir disoproxil kontra -11 ċelluli/ mm^3 għall-placebo, $\text{valur } p = 0.0008$). Ir-reazzjoni antivirali għal tenofovir disoproxil kienet tajba tul it-48 ġimgħa (DAVG_{48} kien ta' -0.57 $\log_{10}$ kopja/ml, il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt 400 jew 50 kopja/ml kien ta' 41% u 18% rispettivament). Tmien pazjenti (2%) li ħadu t-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil 245 mg żviluppaw il-mutazzjoni K65R matul l-ewwel 48 ġimgħa.

Il-fażi ta' l-istudju GS-99-903 ikkontrollat b'mod attiv li sar matul 144 ġimgħa u double-blind evalwa l-effiċjenza u s-sigurtà ta' 245 mg tenofovir disoproxil kontra stavudine meta użat f'kombinazzjoni ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1, li qatt ma ħadu terapija antiretrovirali. Il-medja tal-linja bażi ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4 kien ta' 279 ċellula/ mm^3 , il-medja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 4.91 $\log_{10}$ kopja/ml, 19% tal-pazjenti kellhom infezzjoni sintomatika ta' HIV-1

u 18% kellhom AIDS. Il-pazjenti kienu mqassmin skond il-linja bażi HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4. Tlieta u erbghin fil-mija tal-pazjenti kellhom ammont ta' viri bażi ta' > 100,000 kopja/ml u 39% kellhom għadd taċ-ċelluli CD4 < 200 ċellula/ml.

B'analizi bil-hsieb li tfejjaq (tagħrif nieqes u tibdil fit-terapija antiretrovirali (ART) hu kkunsidrat bħala falliment), il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt 1-400 kopja/ml u 1-50 kopja/ml fl-48 ġimgħa ta' trattament kien ta' 80% u 76% rispettivament fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, meta mqabbel ma' 84% u 80% fil-fergħa ta' stavudine. F'144 ġimgħa, il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt 1-400 kopja/ml u 1-50 kopja/ml kien ta' 71% u 68% rispettivament fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, meta mqabbel ma' 64% u 63% fil-fergħa ta' stavudine.

Il-bidla medja tal-linja bażi għal HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4 fi 48 ġimgħa ta' trattament kienu simili fiż-żewġ gruppi li ħadu t-trattament (-3.09 u -3.09 log₁₀ kopja/ml; +169 u 167 ċellula/mm³ fil-gruppi ta' 245 mg tenofovir disoproxil u stavudine, rispettivament). F'144 ġimgħa ta' trattament, il-bidla medja mil-linja bażi baqgħet simili fiż-żewġ gruppi li ħadu t-trattament (-3.07 u -3.03 log₁₀ kopja/ml; +263 u +283 ċellula/mm³ fil-gruppi ta' 245 mg tenofovir disoproxil u stavudine, rispettivament). Reazzjoni konsistenti għat-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil dehret irrispettivament mil-linja bażi ta' HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4.

Il-mutazzjoni f'K65R sehħet f'percentwal kemmxejn oghla ta' pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil milli fil-grupp ta' kontroll attiv (2.7% kontra 0.7%). Reżistenza għal efavirenz jew lamivudine jew sehħet qabel jew fl-istess hin ma' l-iżvilupp ta' K65R fil-każijiet kollha. Tmien pazjenti kellhom HIV li wriet K65R fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, 7 minn dawn il-każijiet sehħew matul l-ewwel 48 ġimgħa tat-trattament u l-aħħar wiehed sehħ fis-96 ġimgħa. L-ebda żvilupp ieħor ta' K65R ma kien osservat sal-144 ġimgħa. Pazjent wiehed fil-parti tal-istudju dwar tenofovir disoproxil żviluppa s-sostituzzjoni K70E fil-virus tiegħu. Miż-żewġ analiżi ġenotipiċi u fenotipiċi ma' kienx hemm evidenza ta' rotot oħra għar-reżistenza għal tenofovir.

Dejta dwar l-HBV

Attività antivirali tal-HBV in vitro: L-attività antivirali *in vitro* ta' tenofovir kontra l-HBV kienet evalwata fir-razza ta' ċelluli HepG2 2.2.15. Il-valuri EC₅₀ għal tenofovir kienu fil-medda ta' 0.14 sa 1.5 µmol/l, bil-valuri CC₅₀ (50% ta' konċentrazzjoni taċ-ċitotossicità) ta' > 100 µmol/l.

Reżistenza: Ma kienu identifikati l-ebda mutazzjonijiet tal-HBV assoċjati mar-reżistenza għal tenofovir disoproxil (ara Effikaċja klinika u sigurtà). F'assaggi bbażati fuq iċ-ċelluli, strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtV173L, rtL180M, u rtM204I/V assoċjati ma' reżistenza għal lamivudine u telbivudine, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 0.7 sa 3.4 darbiet iktar minn dik ta' l-istrejn naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V u rtM250V assoċjati ma' reżistenza għal entecavir, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 0.6 sa 6.9 darbiet iktar minn dik ta' l-istrejn naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu mutazzjonijiet rtA181V u rtN236T assoċjati ma' reżistenza għal adefovir, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 2.9 sa 10 darbiet iktar minn dik ta' l-istrejn naturali tal-virus. Viruses li kien fihom il-mutazzjoni rtA181T baqgħu sensitivi għal tenofovir b'valuri EC₅₀ li kienu 1.5 drabi iżjed minn dik ta' l-istrejn naturali tal-virus.

Effikaċja klinika u sigurtà

Id-dimostrazzjoni tal-benefiċċju ta' tenofovir disoproxil f'mard kumpensat u mhux kumpensat hi bbażata fuq risponsi viroloġiċi, bijokimiċi u seroloġiċi f'pazjenti adulti b'epatite B kronika b'HBeAg pożittiv u b'HBeAg negattiv. Pazjenti ttrattati kienu jinkludu dawk li qatt ma kienu ħadu terapija qabel, dawk li ngħataw lamivudine, dawk li ngħataw adefovir dipivoxil u pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi. Intwera wkoll benefiċċju bbażat fuq risponsi istoloġiċi f'pazjenti kumpensati.

Esperjenza f'pazjenti b'mard tal-fwied kumpensat f'ġimgħa 48 (studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103)

Riżultati wara 48 ġimgħa minn żewġ studji ta' fażi 3 li kienu randomised u double-blind li qabblu tenofovir disoproxil ma' adefovir dipivoxil f'pazjenti adulti b'mard tal-fwied kumpensat huma

ppreżentati f'Tabella 4 hawn taħt. Studju GS-US-174-0103 twettaq fuq 266 (randomised u ttrattati) pazjenti li kienu HBeAg pożittivi filwaqt li studju GS-US-174-0102 twettaq fi 375 (randomised u ttrattati) pazjenti li kienu HBeAg negattivi u HBeAb pożittivi.

F'dawn iż-żewġ studji, tenofovir disoproxil kien superjuri b'mod sinifikanti għal adefovir dipivoxil għal-fini tal-effikaċja primarja ta' rispons shih (definit bħala livelli tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml u titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-aġġar il-fibrozi ta' Knodell). It-trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kien ukoll assoċjat ma' porzjonijiet akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, meta mqabbel mat-trattament b'adefovir dipivoxil 10 mg. Iż-żewġ trattamenti pproduċew riżultati simili fir-rigward ta' rispons istoloġiku (definit bħala titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-aġġar il-fibrozi ta' Knodell) f'gimgha 48 (ara Tabella 4 hawn taħt).

Fi studju GS-US-174-0103, proporzjon akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil milli fil-grupp ta' adefovir dipivoxil, kellu ALT normalizzat u kiseb tnaqqis ta' HBsAg f'gimgha 48 (ara Tabella 4 hawn taħt).

Tabella 4: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti li kienu negattivi għal HBeAg kumpensat u f'pazjenti li kienu pożittivi għal HBeAg kumpensat f'gimgha 48

Parametru	Studju 174-0102 (HBeAg negattiv)		Studju 174-0103 (HBeAg pożittiv)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Rispons shih (%)^a	71*	49	67*	12
Istoloġija				
Rispons istoloġiku (%) ^b	72	69	74	68
Tnaqqis medjan fid-DNA tal-HBV mil-linja bażi^c (log ₁₀ kopja/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) ALT normalizzat ^d	76	77	68*	54
Seroloġija (%)				
Tnaqqis/serokon-verżjoni ta' HBeAg	mhux applikabbli	mhux applikabbli	22/21	18/18
Tnaqqis/serokon-verżjoni ta' HBsAg	0/0	0/0	3*/1	0/0

* Valur p *versus* adefovir dipivoxil ta' < 0.05.

^a Rispons shih definit bħala livelli tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml u titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-aġġar il-fibrozi ta' Knodell.

^b Titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-aġġar il-fibrozi ta' Knodell.

^c Tibdil medjan mil-linja bażi DNA tal-HBV sempliciment tirrifletti d-differenza bejn id-DNA tal-HBV fil-linja bażi u l-limitu ta' l-osservazzjoni (LOD) ta' l-assaġġ.

^d Il-popolazzjoni użata għal analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

Tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' porzjonijiet akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti b'DNA tal-HBV li ma setgħetx tkun osservata (< 169 kopja/ml [< 29 IU/ml]; il-limitu tal-kwantifikazzjoni ta' l-assaġġ Roche Cobas Taqman HBV), meta mqabbel ma' adefovir dipivoxil (studju GS-US-174-0102; 91%, 56% u studju GS-US-174-0103; 69%, 9%), rispettivament.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'pazjenti li fil-passat ingħataw nukleosides (n = 51) u pazjenti li qatt ma' ngħataw nukleosides (n = 375) u f'pazjenti b'ALT normali (n = 21) u ALT anormali (n = 405) fil-linja bażi meta l-istudji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103

kienu kkombinati. Disa' u erbghin mill-51 pazjenti li fil-passat inghataw in-nukleosides, kienu ttrattati b'lamivudine fil-passat. Tlieta u sebghin fil-mija ta' pazjenti li fil-passat inghataw in-nukleosides u 69% tal-pazjenti li qatt ma nghataw nukleosides imexxielhom jiksbu rispons shih ghat-trattament; 90% tal-pazjenti li fil-passat inghataw nukleosides u 88% li fil-passat qatt ma nghataw nukleosides kisbu trazzin tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Il-pazjenti kollha b'ALT normali fil-linja bazi u 88% ta' pazjenti b'ALT anormali fil-linja bazi kisbu trazzin tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml.

Esperjenza lilhem minn 48 gimgha fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103

Fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103, wara li rcivew trattament double-blind ghal 48 gimgha (jew tenofovir disoproxil 245 mg jew adefovir dipivoxil 10 mg), il-pazjenti li qalbu minghajr l-ebda interruzzjoni fit-trattament ghal tenofovir disoproxil open-label. Fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103, 77% u 61% tal-pazjenti komplew fl-istudju sa 384 gimgha, rispettivament. F'gimghat 96, 144, 192, 240, 288 u 384, it-trazzin virali, ir-risponsi bijokimiçi u serologiçi nżammu bit-tkomplija tat-trattament b'tenofovir disoproxil (ara Tabelli 5 u 6 hawn taht).

Tabella 5: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti li kienu negattivi ghal HBeAg kumpensat f'gimgha 96, 144, 192, 240, 288 u 384 ta' trattament open-label

	Studju 174-0102 (HBeAg negattiv)											
Parametru ^a	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub ghal tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Gimgha	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) ALT normalizzat ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologija (%) Tnaqqis/ serokonverżjoni ta' HBeAg Tnaqqis/ serokonverżjoni ta' HBsAg	mhux appli- kabbli 0/0	mhux appli- kabbli 0/0	mhux appli- kabbli 0/0	mhux appli- kabbli 0/0	mhux appli- kabbli 0/0	mhux appli- kabbli 1/1 ⁿ	mhux appli- kabbli 0/0	mhux appli- kabbli 0/0	mhux appli- kabbli 0/0	mhux appli- kabbli 0/0 ^k	mhux appli- kabbli 1/1 ⁿ	mhux appli- kabbli 1/1 ⁿ

^a Ibbażat fuq algoritmu ta' evalwazzjoni fit-tul (analizi LTE) – Pazjenti li waqqfu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel gimgha 384 minhabba riżultat ahhari definit mill-protokoll, kif ukoll dawk li spiċċaw gimgha 384, huma inkluzi fid-denominatur.

^b 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 48 gimgha open-label.

^c 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

^d Il-popolazzjoni użata ghal analizi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bazi.

^e 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 96 gimgha open-label.

^f 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 96 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

^g 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 144 gimgha open-label.

^h 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 144 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

ⁱ 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 192 gimgha open-label.

^j 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 192 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

^k Pazjent wiehed f'dan il-grupp sar negattiv ghal HBsAg għall-ewwel darba fil-żiżta ta' gimgha 240 u kien għadu fl-istudju fil-hin li d-dejta twaqqfet. Madankollu, it-telf tal-HBsAg fl-individwu fl-ahhar mill-ahhar gie kkonfermat fil-żiżta sussegwenti.

^l 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 240 gimgha open-label.

^m 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 240 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

ⁿ Il-figuri pprezentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analizi Kaplan Meier li jeskludu dejta miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open-label (KM-tenofovir disoproxil).

^o 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 336 gimgha open-label.

^p 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 336 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

Tabella 6: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti li kienu pożittivi għal HBeAg kumpensat f'gimgha 96, 144, 192, 240, 288 u 384 ta' trattament open-label

Parametru ^a	Studju 174-0103 (HBeAg pożittiv)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Gimgha	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) ALT normalizzat ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Seroloġija (%) Tnaqqis/ serokonverżjoni ta' HBeAg Tnaqqis/ serokonverżjoni ta' HBsAg	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
	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 Ibbażat fuq algoritmu ta' evalwazzjoni fit-tul (analizi LTE) – Pazjenti li waqqfu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel gimgha 384 minhabba riżultat aħhari definit mill-protokoll, kif ukoll dawk li spiċċaw gimgha 384, huma inkluzi fid-denominatur.

^b 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 48 gimgha open-label.

^c 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

^d Il-popolazzjoni użata għal analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

^e 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 96 gimgha open-label.

^f 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 96 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

^g Il-figuri pprezentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analiżi Kaplan Meier li jinkludu dejta miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open-label (KM-ITT).

^h 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 144 gimgha open-label.

ⁱ 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 144 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

^j 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 192 gimgha open-label.

^k 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 192 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

^l Il-figuri pprezentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analiżi Kaplan Meier li jeskludu dejta miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open-label (KM-tenofovir disoproxil).

^m 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 240 gimgha open-label.

ⁿ 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 240 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

^o 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 336 gimgha open-label.

^p 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 336 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

Dejta akkoppjata fil-linja bażi u bijopsija tal-fwied f'gimgha 240 kienet disponibbli għal 331/489 pazjenti li baqgħu fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103 f'gimgha 240 (ara Tabella 7 hawn taht). Hamsa u disghin fil-mija (225/237) tal-pazjenti mingħajr ċirrozi fil-linja bażi u 99% (93/94) tal-pazjenti b'ċirrozi fil-linja bażi jew ma kellhom l-ebda bidla jew kellhom titjib fil-fibrozi (punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak). Mill-94 pazjent b'ċirrozi fil-linja bażi (punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak: 5–6), 26% (24) ma kellhom l-ebda bidla fil-punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak u 72% (68) kellhom rigressjoni ta' ċirrozi sa gimgha 240 bi tnaqqis fil-punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak ta' mill-inqas 2 punti.

Tabella 7: Rispons istoloġiku (%) f'individwi li kienu negattivi għal HBeAg kumpensat u pożittivi għal HBeAg kumpensat f'gimgha 240 meta mqabbla mal-linja bażi

	Studju 174-0102 (HBeAg negattiv)		Studju 174-0103 (HBeAg pożittiv)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Rispons istoloġiku ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Il-popolazzjoni użata għal analiżi ta' istoloġija kienet tinkludi biss pazjenti b'dejta disponibbli tal-bijopsija tal-fwied (Nieqsa = Esklużi) sa gimgha 240. Ir-rispons wara ż-żieda ta' emtricitabine hu eskluż (total ta' 17-il individwu fiż-żewġ studji).

^b Titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti minghajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell.

^c 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn sa 192 gimgha open-label.

^d 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn sa 192 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

L-esperjenza f'pazjenti infettati wkoll bl-HIV u li kellhom esperjenza ta' lamivudine fil-passat

Fi studju randomised li dam 48 gimgha, ikkontrollat u double-blind, dwar tenofovir disoproxil 245 mg f'pazjenti adulti ko-infettati bl-HIV-1 u bl-epatite B kronika li fil-passat ingħataw lamivudine (studju ACTG 5127), il-medja tal-livelli tas-serum DNA tal-HBV fil-linja bażi f'pazjenti randomised fil-parti ta' l-istudju dwar tenofovir kienet ta' 9.45 log₁₀ kopja/ml (n = 27). It-trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kien assoċjat ma' bidla medja tad-DNA tal-HBV fis-serum mil-linja bażi, fil-pazjenti li għalihom kien hemm dejta ta' 48 gimgha, ta' -5.74 log₁₀ kopja/ml (n = 18). Flimkien ma' dan, 61% tal-pazjenti kellhom ALT normali f'gimgha 48.

L-esperjenza f'pazjenti b'replikazzjoni virali persistenti (studju GS-US-174-0106)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tenofovir disoproxil 245 mg jew ta' tenofovir disoproxil 245 mg flimkien ma' 200 mg ta' emtricitabine giet evalwata fi studju randomised u double-blind (studju GS-US-174-0106), f'pazjenti adulti li kienu HBeAg pożittivi u pazjenti adulti li kienu HBeAg negattivi li kellhom viremija persistenti (DNA tal-HBV ta' ≥ 1,000 kopja/ml) waqt li kienu qed jirċievu adefovir dipivoxil 10 mg għal iktar minn 24 gimgha. Fil-linja bażi, 57% tal-pazjenti randomised għal tenofovir disoproxil kontra 60% tal-pazjenti randomised għal emtricitabine flimkien ma' grupp tat-trattament b'tenofovir disoproxil, kienu ttrattati fil-passat b'lamivudine. Globalment, f'gimgha 24, it-trattament b'kors li kien fih tenofovir disoproxil, irriżulta f'66% (35/53) tal-pazjenti b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml) kontra 69% (36/52) tal-pazjenti ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (p = 0.672). Flimkien ma' dan, 55% (29/53) tal-pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil kellhom DNA tal-HBV li ma setghetx tkun osservata (< 169 kopja/ml [< 29 IU/ml]; il-limitu tal-kwantifikazzjoni ta' l-assaġġ Roche Cobas TaqMan HBV) kontra 60% (31/52) tal-pazjenti ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (p = 0.504). Il-paraguni bejn il-gruppi tat-trattament lilhemm minn gimgha 24 huma diffiċli biex wiehed jinterpretahom għax l-investigaturi kellhom l-għażla li jintensifikaw it-trattament għal open-label emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil. Studji fit-tul biex jevalwaw il-benefiċċju/riskju tal-bi-terapija b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'monoinfezzjoni ta' HBV għadhom għaddejjin.

Esperjenza f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat f'48 gimgha (studju GS-US-174-0108)

Studju GS-US-174-0108 huwa studju randomised, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (n = 45), u entecavir (n = 22), f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat. Fil-fergħa tal-istudju bit-trattament b'tenofovir disoproxil, il-pazjenti kellhom medja ta' punteġġ CPT ta' 7.2, medja ta' DNA tal-HBV ta' 5.8 log₁₀ kopja/ml u medja ta' ALT fis-serum ta' 61 U/l fil-linja bażi. Tnejn u erbgħin fil-mija (19/45) tal-pazjenti kellhom mill-inqas 6 xhur li fihom fil-passat ingħataw lamivudine, 20% (9/45) tal-pazjenti ngħataw adefovir dipivoxil fil-passat u 9 minn 45 pazjent (20%) kellhom mutazzjonijiet ta' rezistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi. Ir-riżultati aħharin tas-sigurtà ko-primarja kienu t-twaqqif minhabba avveniment avvers u żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl.

F'pazjenti b'puntegġi CPT ta' ≤ 9 , 74% (29/39) ta' tenofovir disoproxil, u 94% (33/35) tal-gruppi tat-trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, kisbu DNA tal-HBV < 400 kopja/ml wara 48 ġimġha ta' trattament.

Globalment, id-dejta miskuba minn dan l-istudju hi limitata wisq biex wiehed jasal għal xi konklużjonijiet definittivi dwar il-paragun ta' emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil kontra tenofovir disoproxil, (ara Tabella 8 hawn taħt).

Tabella 8: Parametri tas-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti mhux kumpensati f'ġimġha 48

Parametru	Studju 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg jew 1 mg) n = 22
Nuqqas ta' tollerabilità (twaqqif permanenti tal-mediċina tal-istudju minhabba li jiżviluppaw avvenimenti avversi (AE) mit-trattament) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl mil-linja bażi jew serum phosphate ikkonfermat ta' < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
DNA tal-HBV n (%) < 400 kopja/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) ALT Normali	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Tnaqqis ta' ≥ 2 punti fis-CPT mil-linja bażi n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Bidla medja mil-linja bażi fil-puntegġ CPT	-0.8	-0.9	-1.3
Bidla medja mil-linja bażi fil-puntegġ MELD (Model for End-Stage Liver Disease)	-1.8	-2.3	-2.6

^a valur p li qabel il-fergħat tal-istudju dwar tenofovir kombinat kontra l-fergħa tal-istudju dwar entecavir = 0.622,

^b valur p li qabel il-fergħat tal-istudju dwar tenofovir kombinat kontra l-fergħa tal-istudju dwar entecavir = 1.000.

Esperjenza lilhemm minn 48 ġimġha fi studju GS-US-174-0108

Bl-użu ta' wiehed li ma wasalx sal-aħħar/qlib = analiżi tal-falliment, 50% (21/42) tal-individwi li rċew tenofovir disoproxil, 76% (28/37) tal-individwi li rċew emtricitabine u tenofovir disoproxil u 52% (11/21) tal-individwi li rċew entecavir kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml f'ġimġha 168.

Esperjenza f'pazjenti b'HBV rezistenti għal lamivudine wara 240 ġimġha (studju GS-US-174-0121)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil ġew evalwati fi studju randomised u double-blind (GS-US-174-0121) f'pazjenti HBeAg pożittivi u pazjenti HBeAg negattivi (n = 280) b' mard tal-fwied kumpensat, viremija (DNA tal-HBV $\geq 1,000$ IU/ml), u evidenza ġenotipika ta' rezistenza għal lamivudine (rtM204I/V +/- rtL180M). Hames pazjenti biss kellhom mutazzjonijiet ta' rezistenza assoċjata ma' adefovir fil-linja bażi. Mija u wiehed u erbghin u 139 individwu adulti kienu randomised fil-fergħa tal-istudju dwar trattament b'tenofovir disoproxil u emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, rispettivament. Id-demografika fil-linja bażi kienet simili bejn iż-żewġ fergħat tal-istudju dwar it-trattament: fil-linja bażi, 52.5% tal-individwi kienu HBeAg negattivi, 47.5% kienu

HBeAg pożittivi, il-medja tal-livell ta' DNA tal-HBV kienet ta' 6.5 log₁₀ kopja/ml, u l-medja tal-ALT kienet 79 U/l, rispettivament.

Wara 240 ġimgħa ta' trattament, 117 mill-141 individwu (83%) li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, u 51 mid-79 individwu (65%) kellhom normalizzazzjoni tal-ALT. Wara 240 ġimgħa ta' trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, 115 mill-139 individwu (83%) kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, u 59 mit-83 individwu (71%) kellhom normalizzazzjoni tal-ALT. Fost l-individwi HBeAg pożittivi li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil, 16 minn 65 individwu (25%) kellhom telf ta' HBeAg, u 8 minn 65 individwu (12%) kellhom serokonverżjoni anti-HBe sa ġimgħa 240. Fl-individwi HBeAg pożittivi li ġew randomised biex jirċievu emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, 13 minn 68 individwu (19%) kellhom telf ta' HBeAg, u 7 minn 68 individwu (10%) kellhom serokonverżjoni anti-HBe sa ġimgħa 240. Żewġ individwi li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil ma kellhomx telf ta' HBsAg sa ġimgħa 240, iżda mhux serokonverżjoni għal anti-HBs. Hames individwi li ġew randomised biex jirċievu emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil kellhom telf ta' HBsAg, bi 2 minn dawn il-5 individwi esperjenzaw serokonverżjoni għal anti-HBs.

Reżistenza klinika

Erba' mija u sitta u għoxrin pazjent li kienu HBeAg negattivi (GS-US-174-0102, n = 250) u HBeAg pożittivi (GS-US-174-0103, n = 176) li kienu inizjalment randomised għal trattament double-blind b'tenofovir disoproxil u mbagħad qalbu għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label kienu evalwati għal tibdil ġenotipiku fil-polymerase tal-HBV mil-linja bażi. L-evalwazzjonijiet ġenotipici li saru fuq il-pazjenti kollha b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'ġimgħa 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) u 384 (n = 2) ta' monoterapija b'tenofovir disoproxil urew li ma żviluppawx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil.

Mitejn u ħmistax-il pazjent li kienu negattivi għal HBeAg (GS-US-174-0102, n = 125) u pożittivi għal HBeAg (GS-US-174-0103, n = 90) li kienu inizjalment randomised għal trattament double-blind b'adefovir dipivoxil u mbagħad qalbu għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label kienu evalwati għal tibdil ġenotipiku fil-polymerase tal-HBV mil-linja bażi. L-evalwazzjonijiet ġenotipici li saru fuq il-pazjenti kollha b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'ġimgħa 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) u 384 (n = 2) ta' monoterapija b'tenofovir disoproxil urew li ma żviluppawx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil.

Fi studju GS-US-174-0108, 45 pazjent (li jinkludu 9 pazjenti b'mutazzjonijiet reżistenti għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi) irċiew tenofovir disoproxil għal mhux aktar minn 168 ġimgħa. Dejta ġenotipika minn iżolati HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament kienet disponibbli għal 6/8 pazjenti b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'ġimgħa 48. L-ebda sostituzzjoni ta' amino acids assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma ġiet żvelata f'dawn l-iżolati. Saret analiżi ġenotipika għal 5 individwi fil-fergħa ta' tenofovir disoproxil wara ġimgħa 48. L-ebda sostituzzjoni ta' amino acid assoċjata ma' reżistenza ta' tenofovir disoproxil ma ġiet żvelata f'xi individwu.

Fi studju GS-US-174-0121, 141 pazjent b'sostituzzjonijiet tar-reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi, irċiew tenofovir disoproxil għal mhux aktar minn 240 ġimgħa. Kumulattivament, kien hemm 4 pazjenti li kellhom episodju viremiku (DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml) fl-aħħar punt ta' żmien tagħhom fuq tenofovir disoproxil. Fosthom, dejta tas-sekwenza minn iżolati HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament kienet disponibbli għal 2 pazjenti minn 4. L-ebda sostituzzjonijiet ta' amino acids assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma kienu identifikati f'dawn l-iżolati.

Fi studju pedjatriku (GS-US-174-0115), 52 pazjent (li jinkludu 6 pazjenti b'mutazzjonijiet reżistenti għal lamivudine fil-linja bażi) fil-bidu rċiew tenofovir disoproxil blinded għal mhux aktar minn 72 ġimgħa u mbagħad 51/52 pazjent qalbu għal tenofovir disoproxil open-label (il-grupp tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Evalwazzjonijiet ġenotipici saru fuq il-pazjenti kollha f'dan il-grupp b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'ġimgħa 48 (n = 6), f'ġimgħa 72 (n = 5), f'ġimgħa 96 (n = 4), f'ġimgħa 144 (n = 2), u f'ġimgħa 192 (n = 3). Erbgħa u ħamsin pazjent (inkluż 2 pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi) fil-bidu rċiew trattament bi placebo

blinded għal 72 ġimgha, u 52/54 pazjent segwew b'tenofovir disoproxil (il-grupp PLB-tenofovir disoproxil). Evalwazzjonijiet tal-ġenotip twettqu fuq il-pazjenti kollha f'dan il-grupp b'HBV DNA > 400 kopja/mL f'ġimgha 96 (n = 17), f'ġimgha 144 (n = 7), u f'ġimgha 192 (n = 8). L-ebda sostituzzjonijiet ta' amino acids assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma kienu identifikati f'dawn l-iżolati.

Fi studju pedjatriku (GS-US-174-0144), *data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament minn pazjenti li rċew tenofovir disoproxil blinded kienet disponibbli għal 9 pazjenti minn 10 f'ġimgha 48 li kellhom DNA tal-HBV fil-plażma ta' > 400 kopja/mL. *Data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament minn pazjenti li qalbu għal tenofovir disoproxil open-label minn tenofovir disoproxil blinded (il-grupp TDF-TDF) jew mill-plaċebo (il-grupp PLB-TDF) wara mill-inqas 48 ġimgha ta' trattament blinded kienet disponibbli għal 12-il pazjent minn 16 f'ġimgha 96, 4 pazjenti minn 6 f'ġimgha 144 u 4 pazjenti minn 4 f'ġimgha 192 li kellhom DNA tal-HBV fil-plażma ta' > 400 kopja/mL. L-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma kienet identifikata f'dawn l-iżolati sa ġimghat 48, 96, 144 jew 192.

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1: Fl-istudju GS-US-104-0321, f'87 pazjent adolexxenti infettati b'HIV-1 esperjenzati bit-trattament minn età ta' 12 sa < 18-il sena kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil (n = 45) jew bi plaċebo (n = 42) flimkien ma' kors ottimizzat fl-isfond (OBR) għal 48 ġimgha. Minhabba l-limitazzjonijiet tal-istudju, benefiċċju ta' tenofovir disoproxil fuq il-plaċebo ma ntweriex ibbażat fuq il-livelli ta' HIV-1 RNA fil-plażma f'ġimgha 24. Madankollu, hu mistenni benefiċċju għall-popolazzjoni adolexxenti ibbażat fuq extrapolazzjoni ta' dejta mill-adulti u dejta farmakoinetika komparattiva (ara sezzjoni 5.2).

F'pazjenti li rċew trattament b'tenofovir disoproxil jew bi plaċebo, il-medja tal-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla kienet ta' -1.004 u -0.809, u l-medja tal-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.866 u -0.584, rispettivament, fil-linja bażi. Il-medja tat-tibdil f'ġimgha 48 (fit-tmiem tal-fażi double-blind) kienet ta' -0.215 u -0.165 fil-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla, u ta' -0.254 u -0.179 fil-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u tal-plaċebo, rispettivament. Il-medja tar-rata taż-żieda tal-BMD kienet inqas fil-grupp ta' tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo. F'ġimgha 48, sitt adolexxenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u adolexxent wiehed fil-grupp tal-plaċebo kellhom telf sinifikanti fil-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla (definit bħala telf ta' > 4%). Fost 28 pazjent li kienu qed jirċievu 96 ġimgha ta' trattament b'tenofovir disoproxil, il-punteġġi $\bar{Z}$ tal-BMD naqsu b'-0.341 għal-parti t'isfel tas-sinsla u b'-0.458 għall-ġisem kollu.

Fi studju GS-US-104-0352, 97 pazjent li kienu diġà rċew it-trattament fil-passat, li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena bi trażzin viroloġiku stabbli u li kienu fuq korsijiet li kien fihom stavudine jew zidovudine, intgħażlu b'mod każwali biex jew jissostitwixxu stavudine jew zidovudine ma' tenofovir disoproxil (n = 48) jew ikomplu fuq il-kors oriġinali tagħhom (n = 49) għal 48 ġimgha. F'ġimgha 48, 83% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u 92% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine kellhom konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA ta' < 400 kopji/mL. Id-differenza fil-proporzjon ta' pazjenti li żammew < 400 kopja/mL f'ġimgha 48 kienet primarjament influwenzata min-numru oġġla ta' twaqqif fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil. Meta d-dejta nieqsa ġiet eskluża, 91% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u 94% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine kellhom konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA ta' < 400 kopja/mL f'ġimgha 48.

Tnaqqis fil-BMD ġie rrapportat f'pazjenti pedjatriċi. F'pazjenti li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil jew stavudine jew zidovudine, il-medja tal-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tas-sinsla tad-dahar kienet ta' -1.034 u -0.498, u l-medja tal-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.471 u -0.386, rispettivament, fil-linja bażi. Il-medja tat-tibdil f'ġimgha 48 (fit-tmiem tal-fażi li fiha l-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali) kienet ta' 0.032 u 0.087 fil-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tas-sinsla tad-dahar, u -0.184 u -0.027 fil-punteġġ $\bar{Z}$ tal-BMD tal-ġisem kollu għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u stavudine jew zidovudine, rispettivament. Il-medja tar-rata taż-żieda fl-għadam fis-sinsla tad-dahar

f'gimgha 48 kienet simili bejn il-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u l-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine. Iż-żieda fl-ghadam madwar il-gisem kollu kienet inqas fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine. Individwu wiehed li gie ttrattat b'tenofovir disoproxil u hadd mill-individwi li gew ittrattati bi stavudine jew zidovudine ma kellhom telf sinifikanti ($> 4\%$) ta' BMD fis-sinla tad-dahar f'gimgha 48. Il-punteggi $\bar{Z}$ tal-BMD naqsu b' -0.012 fis-sinla tad-dahar u b' -0.338 għall-gisem totali fl-64 individwu li kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil għal 96 gimgha. Il-punteggi $\bar{Z}$ tal-BMD ma gewx agġustati għat-tul u l-piż.

Fi studju GS-US-104-0352, 8 minn 89 pazjent pedjartiku (9.0%) esposti għal tenofovir disoproxil waqqfu l-medicina tal-istudju minhabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali tal-kliwi, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil (esponiment medjan ta' tenofovir disoproxil ta' 331 gimgha).

Epatite B kronika: Fi studju GS-US-174-0115, 106 pazjent negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAg li kellhom minn 12 sa < 18 -il sena b'infezzjoni HBV kronika [DNA tal-HBV ta' $\geq 10^5$ kopji/ml, b'livelli ta' ALT fis-serum li jkunu għolja ($\geq 2 \times \text{ULN}$) jew passat mediku ta' livelli ta' ALT fis-serum li jkunu għolja fl-aħhar 24 xahar] kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil 245 mg ($n = 52$) jew placebo ($n = 54$) għal 72 gimgha. L-individwi li hadu sehem kellhom ikunu li fil-passat qatt ma ngħataw tenofovir disoproxil, iżda setgħu irċievew korsijiet ta' trattament bbażati fuq interferon (> 6 xhur qabel l-iscreening) jew kwalunkwe terapija oħra li ma fihx tenofovir disoproxil li fiha terapija anti-HBV nucleoside/nucleotide orali (> 16 -il gimgha qabel l-iscreening). F'gimgha 72, total globali ta' 88% (46/52) tal-pazjenti fil-grupp tat-trattament b'tenofovir disoproxil u 0% (0/54) ta' pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Erba' u sebghin fil-mija (26/35) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normalizzat f'gimgha 72 meta mqabbla ma' 31% (13/42) fil-grupp tal-placebo. Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'pazjenti li fil-passat qatt ma ngħataw nucleos(t)ide ($n = 20$) u f'pazjenti li fil-passat ingħataw nucleos(t)ide ($n = 32$), li jinkludu pazjenti rezistenti għal lamivudine ($n = 6$). Hamsa u disghin fil-mija tal-pazjenti li fil-passat qatt ma ngħataw nucleos(t)ide, 84% tal-pazjenti li fil-passat ingħataw nucleos(t)ide, u 83% tal-pazjenti rezistenti għal lamivudine, kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml f'gimgha 72. Wiehed u tletin mit-32 pazjent li fil-passat ingħataw nucleos(t)ide fil-passat ingħataw lamivudine. F'gimgha 72, 96% (27/28) ta' pazjenti immuni-attivi (DNA tal-HBV ta' $\geq 10^5$ kopji/ml, ALT fis-serum ta' $> 1.5 \times \text{ULN}$) fil-grupp tat-trattament ta' tenofovir disoproxil u 0% (0/32) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Hamsa u sebghin fil-mija (21/28) tal-pazjenti immuni-attivi fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normali f'gimgha 72 meta mqabbla ma' 34% (11/32) fil-grupp tal-placebo.

Wara 72 gimgha ta' trattament magħżul b'mod każwali u blinded, kull individwu seta' jibdel għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label sa Gimgha 192. Wara Gimgha 72, is-soppressjoni virologika nżammet għal dawk li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil double-blind segwit minn tenofovir disoproxil open-label (il-grupp tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): 86.5% (45/52) mill-individwi fil-grupp tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil kellhom HBV DNA < 400 kopja/mL f'Gimgha 192. Fost l-individwi li rċievew placebo matul il-perjodu double-blind, il-proporzjon ta' individwi b'HBV DNA < 400 mL $\bar{Z}$ died b'mod sinifikanti wara li bdew it-trattament b'tenofovir disoproxil open-label (il-grupp PLB-tenofovir disoproxil): 74.1% (40/54) mill-individwi fil-grupp PLB-tenofovir disoproxil kellhom HBV DNA < 400 kopja/mL f'Gimgha 192. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f'Gimgha 192 fil-grupp tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil kien 75.8% (25/33) fost dawk li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja bażi u 100.0% (2 minn 2 individwi) fost dawk li kienu negattivi għal HBeAg fil-linja bażi. Perċentwali simili ta' individwi fil-gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil u PLB-tenofovir disoproxil (37.5% u 41.7%, rispettivament) esperjenzaw serokonverżjoni għal anti-HBe matul Gimgha 192.

Id-dejta dwar id-Densità tal-Minerali tal-Għadam (BMD) mill-Istudju GS-US-174-0115 hija mogħtija fil-qosor fit-Tabella 9:

Tabella 9: Evalwazzjoni tad-Densità tal-Minerali tal-Ghadam fil-Linja Baži, Ġimghat 72 u 192

	Linja Baži		Ġimgha 72		Ġimgha 192	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari ^a	-0.42 (0.762)	-0.26 (0.806)	-0.49 (0.852)	-0.23 (0.893)	-0.37 (0.946)	-0.44 (0.920)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja baži tal-ispina lumbari ^a	MA	MA	-0.06 (0.320)	0.10 (0.378)	0.02 (0.548)	-0.10 (0.543)
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem kollu ^a	-0.19 (1.110)	-0.23 (0.859)	-0.36 (1.077)	-0.12 (0.916)	-0.38 (0.934)	-0.42 (0.942)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z BMD tal-linja baži tal-ġisem kollu ^a	MA	MA	-0.16 (0.355)	0.09 (0.349)	-0.16 (0.521)	-0.19 (0.504)
Tnaqqis tal-inqas ta' 6% fil-BMD tal-ispina lumbari ^b	MA	MA	1.9% (individwu wiehed)	0%	3.8% (2 individwi)	3.7% (2 individwi)
Tnaqqis tal-inqas ta' 6% fil-BMD tal-ġisem kollu ^b	MA	MA	0%	0%	0%	1.9% (individwu wiehed)
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ispina lumbari	MA	MA	5.14%	8.08%	10.05%	11.21%
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ġisem kollu	MA	MA	3.07%	5.39%	6.09%	7.22%

MA = Mhux Applikabbli

^a Punteġġi Z tal-BMD mhux aġġustati għat-tul u l-piż

^b Punt aħhari primarju tas-sigurtà matul Ġimgha 72

Fi studju GS-US-174-0144, 89 pazjent negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAg li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena b'epatite B kronika ġew ittrattati b'tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg sa doża massima ta' 245 mg (n = 60) jew placebo (n = 29) darba kuljum għal 48 ġimgha. L-individwi kellhom ikunu li fil-passat qatt ma nġataw tenofovir disoproxil, b'DNA tal-HBV ta' >10⁵ kopji/mL (~ 4.2 log₁₀ IU/mL) u ALT >1.5 × il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - upper limit of normal) fl-ittestjar. F'Ġimgha 48, 77% (46 minn 60) tal-pazjenti fil-grupp tat-trattament b'tenofovir disoproxil u 7% (2 minn 29) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL). Sitta u sittin fil-mija (38 minn 58) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normalizzat f'ġimgha 48 meta mqabbel ma' 15% (4 minn 27) fil-grupp tal-placebo. Hamsa u għoxrin fil-mija (14 minn 56) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u 24% (7 minn 29) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kisbu serokonverżjoni għal HBeAg f'Ġimgha 48.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'individwi li qatt ma nġataw trattament fil-passat u li jkunu ħadu trattament qabel b'76% (38/50) tal-individwi li qatt ma nġataw trattament fil-passat u 80% (8/10) tal-individwi li jkunu ħadu trattament qabel jiksbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/ml) f'Ġimgha 48.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien simili wkoll f'individwi li kienu negattivi għal HBeAg meta mqabbla ma' dawk li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja baži b'77% (43/56) tal-individwi pożittivi għal HBeAg u 75.0% (3/4) tal-individwi negattivi għal HBeAg jiksbu DNA tal-

HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f' Ġimgha 48. Id-distribuzzjoni tal-ġenotipi tal-HBV fil-linja bażi kienet simili bejn il-grupp ta' TDF u tal-Placebo. Il-maġġoranza tal-individwi kienu ta' ġenotipi C (43.8%) jew D (41.6%) bi frekwenza iktar baxxa u simili tal-ġenotipi A u B (6.7% kull wiehied). Individwu wiehied biss li ġie randomised għall-grupp ta' TDF kien ta' ġenotip E fil-linja bażi. B'mod ġenerali, ir-risponsi għat-trattament għal tenofovir disoproxil kienu simili għall-ġenotipi A, B, C u E [75-100% tal-individwi kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f' Ġimgha 48] b'rata aktar baxxa ta' rispons f' individwi b' infezzjoni tal-ġenotip D (55%).

Wara mill-inqas 48 ġimgha ta' trattament magħżul b'mod każwali u blinded, kull individwu seta' jibdel għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label sa ġimgha 192. Wara ġimgha 48, is-soppressjoni viroloġika nżammet għal dawkl li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil double-blind segwit minn tenofovir disoproxil open-label (il-grupp TDF-TDF): 83.3% (50/60) tal-individwi fil-grupp TDF-TDF kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/ml) f' ġimgha 192. Fost l-individwi li rċievew placebo matul il-perjodu double-blind, il-proporzjon ta' individwi b' DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL żdied b'mod sinifikanti wara li rċievew trattament b'TDF open-label (il-grupp PLB-TDF): 62.1% (18/29) tal-individwi fil-grupp PLB-TDF kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL f' ġimgha 192. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f' ġimgha 192 fil-gruppi TDF-TDF u PLB-TDF kien ta' 79.3% u 59.3%, rispettivament (abbażi ta' kriterji ta' laboratorju ċentrali). Perċentwali simili ta' individwi fil-gruppi TDF-TDF u PLB-TDF (33.9% u 34.5%, rispettivament) esperjenzaw serokonverżjoni għal HBeAg sa ġimgha 192. L-ebda individwu fiż-żewġ gruppi ta' trattament ma esperjenza serokonverżjoni għal HBsAg f' ġimgha 192. Ir-rati ta' rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil f' ġimgha 192 inżammu għall-ġenotipi A, B u C kollha (80-100%) fil-grupp TDF-TDF. F' ġimgha 192 għadha tiġi osservata rata aktar baxxa ta' rispons f' individwi b' infezzjoni tal-ġenotip D (77%) iżda b'titjib meta mqabbla mar-riżultati ta' 48 ġimgha (55%).

Id-data dwar id-Densità tal-Minerali tal-Għadam (BMD, Bone Mineral Density) mill-Istudju GS-US-174-0144 hija mogħtija fil-qosor fit-Tabella 9:

Tabella 10: Evalwazzjoni tad-Densità tal-Minerali tal-Għadam fil-Linja Bażi, Ġimgha 48 u Ġimgha 192

	Linja Bażi		Ġimgha 48		Ġimgha 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari	-0.08 (1.044)	-0.31 (1.200)	-0.09 (1.056)	-0.16 (1.213)	-0.20 (1.032)	-0.38 (1.344)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ispina lumbari	NA	NA	-0.03 (0.464)	0.23 (0.409)	-0.15 (0.661)	0.21 (0.812)
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem kollu	-0.46 (1.113)	-0.34 (1.468)	-0.57 (0.978)	-0.05 (1.360)	-0.56 (1.082)	-0.31 (1.418)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ġisem kollu	NA	NA	-0.18 (0.514)	0.26 (0.516)	-0.18 (1.020)	0.38 (0.934)
Inċidenza kumulattiva ta' tnaqqis ta' ≥ 4% mil-linja bażi fil-BMD tal-ispina lumbari ^a	NA	NA	18.3%	6.9%	18.3%	6.9%
Inċidenza kumulattiva ta' tnaqqis ta' ≥ 4% mil-linja bażi fil-BMD tal-ġisem kollu ^a	NA	NA	6.7%	0%	6.7%	0%
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ispina lumbari	NA	NA	3.9%	7.6%	19.2%	26.1%

	Linja Baži		Ġimgha 48		Ġimgha 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ġisem kollu	NA	NA	4.6%	8.7%	23.7%	27.7%

NA = Mhux Applikabbli

^a L-ebda individwu iehor ma kellu tnaqqis ta' $\geq 4\%$ fil-BMD wara ġimgha 48

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Viread f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika bl-HIV u epatite B kronika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Tenofovir disoproxil huwa prodrug ta' l-ester li jinħall fl-ilma li jinbidel malajr *in vivo* għal tenofovir u formaldehide.

Tenofovir jinbidel intracellularment għall-monophosphate ta' tenofovir u għall-komponent attiv, tenofovir diphosphate.

Assorbiment

Wara l-ġħoti mill-ħalq ta' tenofovir disoproxil lill-pazjenti infettati b'HIV, tenofovir disoproxil jiġi assorbit malajr u jinbidel f'tenofovir. L-ġħoti ta' doži multipli ta' tenofovir disoproxil mal-ikel lill-pazjenti infettati b'HIV irriżulta f' medja (%CV) ta' valuri ta' tenofovir C_{max} , AUC, u C_{min} ta' 326 (36.6%) ng/ml, 3,324 (41.2%) ng·h/ml u 64.4 (39.4%) ng/ml, rispettivament. Konċentrazzjonijiet massimi ta' tenofovir jidhru fis-serum fi żmien siegħa mill-ġħoti tad-doża fl-istat sajjem u fi żmien sagħtejn minn meta jittiehed mal-ikel. Il-biodisponibilità orali ta' tenofovir minn tenofovir disoproxil f'pazjenti sajmin kienet ta' madwar 25%. L-ġħoti ta' tenofovir disoproxil ma' ikla li fiha ħafna xaħam għolliet il-biodisponibilità orali, bi żieda fl-AUC ta' tenofovir ta' madwar 40% u C_{max} b' madwar 14%. Wara l-ewwel doża ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti li kienu kielu, il-medjana ta' C_{max} fis-serum kienet ta' bejn 213 u 375 ng/ml. Madankollu, l-ġħoti ta' tenofovir disoproxil ma' ikla ħafifa ma kellhiex effett sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' tenofovir.

Distribuzzjoni

Wara l-ġħoti minn ġol-vina, il-livell ta' distribuzzjoni ta' tenofovir fiss kien stmat li huwa ta' madwar 800 ml/kg. Wara l-ġħoti mill-ħalq tenofovir disoproxil, tenofovir jiġi mqassam lill-biċċa l-kbira fit-tessuti bl-ogħla konċentrazzjonijiet isehħu fil-kontenut tal-kliewi, tal-fwied u ta' l-imsaren (studji prekliniċi). Ir-rabta tal-proteini *in vitro* ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma jew proteini fis-serum kienet anqas minn 0.7 and 7.2%, rispettivament, oghla mill-medda tal-konċentrazzjoni ta' tenofovir 0.01 sa 25 µg/ml.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* wrew li la tenofovir disoproxil u lanqas tenofovir ma huma sottostrati għall-enzimi CYP450. Barra minn hekk, f'konċentrazzjonijiet li huma sostanzjalment oghla (madwar 300 darba iżjed) minn dawk osservati *in vivo*, tenofovir ma inibixxiex *in vitro* l-metabolizmu tal-mediċina medjata minn xi wieħed mill-iżoformi umani maġġuri ta' CYP450 involuti fil-bijotrasformazzjoni tad-mediċina (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, jew CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil f'konċentrazzjoni ta' 100 µmol/l ma kellux effett fuq xi iżoformi ta' CYP450 ħlief CYP1A1/2, fejn tnaqqis żgħir (6%) imma statistikament sinifikanti fil-metabolizmu tas-sottostrat CYP1A1/2 kien osservat. Skond din l-informazzjoni, mhuwiex probabbli li jsehħu interazzjonijiet klinikament sinifikanti li jinvolvu tenofovir disoproxil u prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP450.

Eliminazzjoni

Tenofovir jitneħħa mill-ġisem prinċipalment mill-kliewi kemm permezz tal-filtrazzjoni kif ukoll permezz ta' sistema attiva ta' trasport tubulari b' madwar 70-80% tad-doża titneħħa mingħajr tibdil fl-awrina wara l-ġħoti minn ġol-vina. It-tneħħija totali giet stmata li hi madwar 230 ml/h/kg (madwar 300 ml/min). It-tneħħija mill-kliewi giet stmata li hi madwar 160 ml/h/kg (madwar 210 ml/min), li huwa iżjed mir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari. Dan jindika li s-sekrezzjoni tubulari attiva hija parti

importanti mill-eliminazzjoni ta' tenofovir. Wara li jittiehed mill-halq il-hin terminali biex tenofovir jonqos bin-nofs hu ta' madwar 12 sa 18-il siegħa.

L-istudji stabbilixxew il-passaġġ tas-sekrezzjoni tubulari attiva ta' tenofovir li jkun influż għoċ-ċellula tat-tubulu prossimali mit-trasportaturi enajoniċi organiċi umani (hOAT) 1 u 3 u l-effluż għol-awrina mill-proteina 4 reżistenti kontra haġna mediċini (MRP 4 - multidrug resistant protein 4).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir kienu indipendenti mid-doża ta' tenofovir disoproxil kontra l-medda tad-dożaġġ ta' 75 sa 600 mg u ma kienux affettwati b'doża ripetuta f'xi livell ta' dożaġġ.

Età

Studji farmakokinetiċi ma sarux fuq l-anzjani (aktar minn 65 sena).

Sess

Informazzjoni limitata dwar il-farmakokinetiċi ta' tenofovir fin-nisa ma jindika l-ebda effett importanti fuq is-sess.

Etniċità

Il-farmakokinetiċi ma ġewx studjati speċifikament fi gruppi etniċi differenti.

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1: Il-farmakokinetika fi stat fiss ta' tenofovir ġiet evalwata fi 8 pazjenti adolexxenti infettati b'HIV-1 (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) li kienu jiżnu ≥ 35 kg u fi 23 tifel u tifla infettati bl-HIV-1 li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena (ara Tabella 11 hawn taħt). L-esponiment ta' tenofovir miksub f'dawn il-pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu dozi orali ta' kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil jew 6.5 mg/kg piż tal-ġisem ta' tenofovir disoproxil sa doża massima ta' 245 mg kien simili għal esponimenti miksuba f'persuni adulti li kienu qed jirċievu doża waħda kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Tabella 11: Medja ($\pm$ SD) tal-parametri farmakokinetiċi ta' tenofovir skont gruppi ta' età għal pazjenti pedjatriċi

Doża u formulazzjoni	245 mg pillola miksija b'rita 12 sa < 18-il sena (n = 8)	6.5 mg/kg granijiet 2 sa < 12-il sena (n = 23)
C_{max} (μ g/ml)	0.38 ± 0.13	0.24 ± 0.13
AUC_{tau} (μ g·h/ml)	3.39 ± 1.22	2.59 ± 1.06

Epatite B kronika: L-esponiment ta' tenofovir fl-istat fiss f'pazjenti adolexxenti infettati bl-HBV (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) li kienu qed jirċievu dozi orali ta' kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil kien simili għal esponimenti miksuba f'persuni adulti li kienu qed jirċievu doża waħda kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

L-esponiment għal tenofovir f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HBV b'età minn sentejn sa < 12-il sena li kienu qed jirċievu dozi orali ta' kuljum ta' tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg tal-piż tal-ġisem (pillola jew granijiet) sa doża massima ta' 245 mg kien simili għal esponimenti miksuba f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV-1 b'età minn sentejn sa < 12-il sena li kienu qed jirċievu doża darba kuljum ta' tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg sa doża massima ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Studji fuq il-farmakokinetika ma' sarux fi tfal li kellhom inqas minn sentejn.

Indeboliment renali

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tenofovir kienu deċizi wara l-ġħoti ta' doża waħda ta' 245 mg tenofovir disoproxil lil 40 pazjent adulti mhux infettati b'HIV, u dawk mhux infettati bl-HBV b'livelli differenti ta' indeboliment renali definiti skond il-linja bażi tat-tneħħija tal-kreatinina (CrCl) fl-adulti (funzjoni renali normali meta $CrCl > 80$ ml/min; indeboliment haġif b' $CrCl = 50-79$ ml/min; indeboliment moderat b' $CrCl = 30-49$ ml/min u indeboliment sever b' $CrCl = 10-29$ ml/min). Meta

mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali, l-esponiment medju tat-tenofovir (%CV) żdiedet minn 2,185 (12%) ng·h/ml f'individwi b'CrCl > 80 ml/min għal 3,064 (30%) ng·h/ml, 6,009 (42%) ng·h/ml u 15,985 (45%) ng·h/ml rispettivament f'pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderat u sever.

L-immudellar farmakokinetiku ta' tagħrif farmakokinetiku ta' doża wahda f'individwi adulti mhux infettati bl-HIV u mhux infettati bl-HBV b'livelli differenti ta' indeboliment renali intuża biex jiġu stabbiliti r-rakkomandazzjonijiet dwar id-doża u l-intervall tad-doża għal individwi adulti b'livelli differenti ta' indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2).

Doži ta' 132 mg, 65 mg u 33 mg ta' granijiet ta' tenofovir disoproxil darba kuljum huma rakkomandati f'pazjenti adulti bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl) ta' 30 sa 49 ml/min, 20 sa 29 ml/min jew 10 sa 19 ml/min, rispettivament. Għalkemm dawn id-doži mhux mistennija li jirriproduċu eżattament il-profil farmakokinetiku ta' tenofovir f'pazjenti b'funzjoni renali normali li jirċievu tenofovir disoproxil 245 mg pilloli miksija b'rita, huma kkunsidrati li jirrappreżentaw l-aħjar bilanċ ta' benefiċċju u riskju għal pazjenti b'indeboliment renali.

F'individwi b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) (CrCl < 10 ml/min) li jeħtieġu d-dijalizi tad-demmm, doża ta' 16.5 mg ta' tenofovir disoproxil wara t-tkomplija tad-dijalizi tad-demmm hi mbassra li tillimita l-akkumulazzjoni sistemika ta' tenofovir għall-esponimenti ta' madwar id-doppju meta mqabbla ma' dik osservata f'pazjenti b'funzjoni renali normali li jirċievu tenofovir disoproxil 245 mg pilloli miksija b'rita. Din ir-rakkomandazzjoni dwar id-doża tibbilanċja l-bżonn li tiġi limitata l-akkumulazzjoni tal-medicina filwaqt li tipprowa żżomm konċentrazzjonijiet suffiċjenti ta' tenofovir matul l-intervalli tad-doża simili għall-konċentrazzjonijiet minimi osservati f'pazjenti b'funzjoni renali normali li jirċievu tenofovir disoproxil 245 mg pilloli miksija b'rita.

Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir f'pazjenti li ma' jieħdux id-dijalizi tad-demmm, b'rata ta' tneħħija tal-kreatinina ta' < 10 ml/min, u f'pazjenti b'ESRD immaniġġjata minn dijalizi peritoneali jew xi forom oħra ta' dijalizi ma ġewx studjati.

Il-farmakokinetika ta' tenofovir f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi ma ġietx studjata. M'hemmx deġta disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Doża wahda ta' 245 mg tenofovir disoproxil nġhatat lill-pazjenti adulti li ma kienux infettati b'HIV u dawk mhux infettati bl-HBV li kellhom indeboliment tal-fwied fi stadji differenti skond il-klassifikazzjoni ta' Child-Pugh-Turcotte (CPT). Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir ma nbidlux sostanzjalment f'individwi b'indeboliment tal-fwied, li jissuġġerixxi li l-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ f'dawn l-individwi. Il-medja (%CV) tal-valuri ta' C_{max} ta' tenofovir u l-valuri ta' $AUC_{0-\infty}$ ta' tenofovir kienu ta' 223 (34.8%) ng/ml u 2,050 (50.8%) ng·h/ml rispettivament, f'individwi normali, meta pparagunata ma' 289 (46.0%) ng/ml u 2,310 (43.5%) ng·h/ml f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat, u 305 (24.8%) ng/ml u 2,740 (44.0%) ng·h/ml f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever.

Farmakokinetika intraċellulari

F'ċelluli mononukleari umani tad-demmm periferali mhux proliferattivi (PBMCs) il-ħin tenofovir diphosphate jonqos bin-nofs instab li huwa ta' madwar 50 siegħa, filwaqt li l-ħin biex il-livell ta' PBMCs stimulat minn phytohaemagglutinin jonqos bin-nofs instab li huwa ta' madwar 10 siegħat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji mhux kliniċi ta' sigurtà farmakoloġika ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ir-riżultati fi studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien, klieb u xadini f'livelli ta' esponiment li kienu akbar minn jew daqs dawk kliniċi u jista' jkollhom rilevanza għall-użu kliniku jinkludu tossiċità fil-kliewi u fl-għadam u tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-tossiċità fl-għadam kienet dijanjostikata bħala osteomalacija (fix-xadini) u tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD) (fil-firien u l-klieb). It-tossiċità fl-għadam f'firien u klieb adulti żgħażaġħ seħħet f'esponimenti li kienu ≥ 5 -darbiet iżjed mill-

esponiment f'pazjenti pedjatriċi jew adulti; it-tossiċità fl-għadam seħhet f'xadini ġuvenili infettati f'esponimenti għoljin hafna wara dożaġġ taht il-ġilda (≥ 40 -darba iżjed mill-esponiment fil-pazjenti). Sejbiet fl-istudji fuq il-firien u x-xadini indikaw li kien hemm tnaqqis konness mas-sustanza fl-assorbiment intestinali ta' phosphate b'potenzjali ta' tnaqqis sekondarju fil-BMD.

Studji ġenotossiċi żvelaw riżultati pożittivi fl-analiżi *in vitro* tal-limfoma tal-ġurdien, riżultati ekwivoċi f'waħda mir-razez użati fit-test Ames, u riżultati pożittivi b'mod dgħajef fit-test UDS f'epatociti primarji tal-far. Madankollu kienu negattivi f'analizi *in vivo* mikronuklejari tal-mudullun tal-ġurdien.

Studji dwar il-karċinogenità orali fil-firien u ġrieden żvelaw biss inċidenza baxxa ta' tumuri tad-duwodenu f'doża estremament għolja fil-ġrieden. Dawn it-tumuri m'humiex mistennija li jkunu rilevanti għall-bniedem.

Studji dwar it-tossiċità fis-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, fertilità, tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieħ fi studji tossiċi li saru qabel u wara t-twelid f'doži li kienu tossiċi għall-omm.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Is-sustanza attiva tenofovir disoproxil u l-prodotti ta' trasformazzjoni ewlenin tagħha huma persistenti fl-ambjent.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ethylcellulose (E462)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Mannitol (E421)
Silicon dioxide (E551)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'għatu li ma jinfetax mit-tfal tal-polypropylene li fih 60 gramma ta' granijiet u mgħarfa tad-dożaġġ.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/200/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 5 ta' Frar 2002
Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Diċembru 2011

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Il-Ġermanja

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viread 123 mg pilloli miksija b'rita
tenofovir disoproxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 123 mg ta' tenofovir disoproxil (bhala fumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita.

30 pillola.

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

90 (3 fliexken ta' 30) pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/200/004 30 pillola miksija b'rita
EU/1/01/200/005 90 (3 flieksen ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Viread 123 mg [Pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. [Pakkett ta' barra biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}
[Pakkett ta' barra biss]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viread 163 mg pilloli miksija b'rita
tenofovir disoproxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 163 mg ta' tenofovir disoproxil (bhala fumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita.
30 pillola.

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.
90 (3 fliexken ta' 30) pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/200/006 30 pillola miksija b'rita
EU/1/01/200/007 90 (3 flieken ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Viread 163 mg [Pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. [Pakkett ta' barra biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}
[Pakkett ta' barra biss]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viread 204 mg pilloli miksija b'rita
tenofovir disoproxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 204 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita.
30 pillola.

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.
90 (3 fliexken ta' 30) pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/200/008 30 pillola miksija b'rita
EU/1/01/200/009 90 (3 flieken ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Viread 204 mg [Pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. [Pakkett ta' barra biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}
[Pakkett ta' barra biss]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viread 245 mg pilloli miksija b'rita
tenofovir disoproxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita.
30 pillola.

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.
90 (3 fliexken ta' 30) pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/200/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/01/200/002 90 (3 flieksen ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Viread 245 mg [Pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. [Pakkett ta' barra biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}
[Pakkett ta' barra biss]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viread 33 mg/g granijiet
tenofovir disoproxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mgħarfa tforni gramma wahda ta' granijiet li fiha 33 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih mannitol.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 g granijiet.

Uża bl-imgħarfa tad-dożaġġ fornuta.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/200/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Viread granijiet [Pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. [Pakkett ta' barra biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}
[Pakkett ta' barra biss]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Viread 123 mg pilloli miksija b'rita tenofovir disoproxil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel it-tifel/tifla tiegħek jibdew jiehdu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lit-tifel/tifla biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tat-tifel/tifla tiegħek.
- Jekk it-tifel/tifla ikollhom xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Viread u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jiehdu Viread
3. Kif għandek tiehu Viread
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Viread
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Viread u għalxiex jintuża

Viread fih s-sustanza attiva, *tenofovir disoproxil*. Din is-sustanza attiva hi medicina *antiretrovirali* jew antivirali li tintuża biex tittratta l-infezzjoni tal-HIV jew tal-HBV jew it-tnejn. Tenofovir hu *impediteur tan-nukleotide reverse transcriptase*, ġeneralment magħruf bħala NRTI u jaħdem billi jinterferixxi mal-ħidma normali ta' enzima (fl-HIV reverse transcriptase, fl-epatite B DNA polymerase) li huma essenzjali biex il-virus jirriproduċu lilhom infushom. Fl-HIV Viread għandu dejjem jintuża ma' medicini oħrajn biex jittratta infezzjoni bl-HIV.

Il-pilloli Viread 123 mg huma trattament għal infezzjoni bl-HIV (Virus ta' l-Immunodeficienza Umana).

Il-pilloli Viread 123 mg huma għall-użu fit-tfal. Huma adatti biss għal:

- **tfal li għandhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena**
- **li jiżnu minn 17 kg sa inqas minn 22 kg**
- **li diġà ġew ittrattati fil-passat** b'medicini oħra kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għal kollox minhabba l-iżvilupp ta' rezistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji.

Il-pilloli Viread 123 mg huma wkoll trattament għal epatite B kronika, infezzjoni bl-HBV (virus tal-epatite B).

Il-pilloli Viread 123 mg huma għall-użu fit-tfal. Huma adattati biss għal:

- **tfal li għandhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena**
- **li jiżnu minn 17-il kg sa inqas minn 22 kg**

It-tifel/tifla tiegħek mhux bilfors irid ikollhom l-HIV biex jiġu ttrattati b'Viread għall-HBV.

Din il-medicina ma tfejjaqx l-infezzjoni ta' HIV. Waqt li jkunu qed jiehdu Viread, it-tifel/tifla tiegħek xorta wahda jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard iehor marbut ma' l-infezzjoni tal-HIV. It-tifel/tifla tiegħek jistgħu wkoll jgħaddu l-HBV lill-oħrajn, u għalhekk hu importanti li jiehdu prekawzjonijiet biex ma jinfettawx nies oħrajn.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma t-tifel/tifla tieghek jiehdu Viread

Taghtix Viread

- **Jekk it-tifel/tifla tieghek huma allergiċi** għal tenofovir, tenofovir disoproxil, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

→ Jekk dan japplika għat-tifel/tifla tieghek, **għid lit-tabib tagħhom immedjatement u tagħtihomx Viread.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

- Għall-HIV, il-pilloli Viread 123 mg huma adatti biss **għal tfal li diġà ġew ittrattati fil-passat** b' medicini oħra kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għal kollox minhabba l-iżvilupp ta' reżistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji.
- **Iċċekkja l-età u l-piż tat-tifel/tifla tieghek** biex tara jekk il-pilloli Viread 123 mg humiex adatti, ara *Tfal u adolexxenti*.

Viread ma jnaqqasx ir-riskju li tgħaddi l-HBV lil haddiehor permezz ta' kuntatt sesswali jew kontaminazzjoni tad-demm. Għandek tkompli tiegħu l-prekawzjonijiet biex tevita li dan isehh.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tieghek qabel ma tagħtihom Viread.

- **Jekk it-tifel/tifla kellhom mard fil-kliewi jew jekk it-testijiet urew li hemm problemi fil-kliewi tagħhom.** Viread m'għandux jingħata lil tfal li għandhom problemi tal-kliewi fil-preżent. Viread jista' jaffettwa l-kliewi tat-tifel/tifla tieghek matul it-trattament. Qabel tibda t-trattament, it-tabib tat-tifel/tifla tieghek jista' jordna testijiet tad-demm biex jevalwa l-funzjoni tal-kliewi tat-tifel/tifla tieghek. It-tabib tat-tifel/tifla tieghek jista' jordna wkoll testijiet tad-demm matul it-trattament biex jimmonitorja kif qed jaħdmu l-kliewi tat-tifel/tifla tieghek.

Viread normalment ma jitehidx ma' medicini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lil-kliewi tat-tifel/tifla tieghek (ara *Medicini oħra u Viread*). Jekk dan ma jkunx jista' jiġi evitat, it-tabib tat-tifel/tifla tieghek ser jimmonitorja l-funzjoni tal-kliewi tat-tifel/tifla tieghek darba f'gimgha.

- **Jekk it-tifel/tifla tieghek ibatu minn osteoporozzi,** għandhom passat mediku ta' ksur tal-ghadam jew għandhom problemi fl-ghadam tagħhom.

Problemi fl-ghadam (jidhru bħala wġiġ persistenti jew li qed jiggrava fl-ghadam u li xi kultant jirriżultaw fi ksur) jistgħu jsejnhu wkoll minhabba ħsara liċ-ċelluli tat-tubuli tal-kliewi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tieghek jekk it-tifel/tifla tieghek ikollhom uġiġ fl-ghadam jew ksur.

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll telf tal-massa tal-ghadam. L-aktar telf ta' għadam qawwi kien osservat fi studji kliniċi meta l-pazjenti ġew ittrattati b'tenofovir disoproxil flimkien ma' inibitur ta' protease msaħħa.

B'mod globali, l-effetti ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-ghadam fit-tul u r-riskju ta' ksur fil-futur f'pazjenti adulti u pedjatriċi huma incerti.

Xi pazjenti adulti bl-HIV li jkunu qed jiehdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda tal-ghadam imsejha osteonekrozi (il-mewt tat-tessut tal-ghadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demm fl-ghadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oghla tal-piż tal-ġisem, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju li wiehed jista' jiżviluppa din il-marda. Sinjali ta' osteonekrozi huma ebusija tal-ġogi, uġiġ u wegħat (speċjalment fil-

genbejn, l-irkopptejn u l-ispaljejn) u diffikultà fiċ-ċaqliq. Jekk tinnota xi sintomu minn dawn, għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

- **Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla qabel kellhom passat mediku ta' mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti b'mard tal-fwied li jinkludu epatite B jew Ċ kronika, li huma ttrattati bl-antitretrovirali, għandhom riskju oġġla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistgħu ikunu fatali. Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom infezzjoni ta' l-epatite B, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar trattament għalihom. Jekk it-tifel/tifla għandhom passat mediku ta' mard tal-fwied jew infezzjoni kronika bl-epatite B, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jagħmlilhom testijiet tad-demem biex jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied tagħhom.
- **Oqgħod attent/a għall-infezzjonijiet.** Jekk it-tifel/tifla għandhom infezzjoni avvanzata tal-HIV (AIDS) u għandhom infezzjoni, jistgħu jiżviluppaw sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni jew is-sintomi ta' infezzjoni eżistenti jistgħu imorru għall-aġġar ġaladarba jinbeda t-trattament b'Viread. Dawn is-sintomi jistgħu jindikaw li s-sistema immuni mtejbja tal-ġisem tat-tifel/tifla tkun qed tiġġieled lill-infezzjoni. Oqgħod attent/a għal sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni malli t-tifel/tifla jibdeu jiehdu Viread. Jekk tinnota sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni, **għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek minnufih.**

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li t-tifel/tifla tiegħek jibdeu jiehdu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tagħhom bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament. Jekk tinnota li t-tifel/tifla tiegħek għandhom kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatament biex tfittex it-trattament meħtieġ.

Tfal u adolexxenti

Il-pilloli Viread 123 mg huma **adatti biss** għal:

- **tfal infettati bl-HIV-1 li għandhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena li jiżnu minn 17-il kg sa inqas minn 22 kg li diġà ġew ittrattati fil-passat** b'mediċini oħra kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għalkollox minhabba l-iżvilupp ta' reżistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji.
- **tfal infettati bl-HBV li għandhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena li jiżnu minn 17-il kg sa inqas minn 22 kg.**

Il-pilloli Viread 123 mg **mhumiex** adatti għall-gruppi li ġejjin:

- **Mhux għal** tfal li jiżnu inqas minn 17 kg jew 22 kg u aktar. Ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla jkun 'il barra mill-piż permess.
- **Mhux għal** tfal u adolexxenti taħt is-6 snin jew 12-il sena u aktar.

Għad-dożaġġ ara sezzjoni 3, *Kif għandek tiegħu Viread.*

Mediċini oħra u Viread

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel/tifla tiegħek jekk qegħdin jiehdu, hađu dan l-aħħar jew jistgħu jiehdu xi mediċini oħra.

- **Twaqqaf l-ebda mediċina kontra l-HIV** li jkun ippreskriva t-tabib tat-tifel/tifla tiegħek meta jibdeu jiehdu Viread jekk għandhom kemm l-HBV kif ukoll l-HIV.

- **M'ghandekx taghti Viread** jekk diġà it-tifel/tifla tiegħek qed jiehdu mediċini oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide. Tagħtix Viread flimkien ma' mediċini li fihom adefovir dipivoxil (mediċina li tintuża biex tittratta l-epatite B kronika).
- **Hu importanti hafna li tghid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jiehdu mediċini oħra li jistgħu jagħmlu hsara lill-kliwi tagħhom.**

Dawn jinkludu:

- aminoglycosides, pentamidine jew vancomycin (għal infezzjoni batterjali),
- amphotericin B (għal infezzjoni fungali),
- foscarnet, ganciclovir jew cidofovir (għal infezzjoni virali),
- interleukin-2 (għat-trattament tal-kanċer),
- adefovir dipivoxil (għal HBV),
- tacrolimus (għat-trażżin tas-sistema immuni),
- mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, għas-serħan mill-uġiġh fl-għadam jew fil-muskoli).
- **Mediċini oħra li fihom didanosine (għall-infezzjoni bl-HIV):** Li tiegħu Viread ma' mediċini antivirali oħra li fihom didanosine jista' jgħolli l-livelli ta' didanosine fid-demm u jista' jnaqqas l-għadd taċ-ċelluli CD4. F'każijiet rari, infjammazzjoni tal-frixa u aċidożi lattika (ammont żejjed ta' aċidu lattiku fid-demm), li xi kultant wasslet għall-mewt, kienu rrappurtati meta mediċini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine ttiehdu flimkien. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jikkunsidra b'attenzjoni jekk jittrattax lit-tifel/tifla tiegħek b'taħlitiet ta' tenofovir u didanosine.
- **Huwa importanti wkoll li tghid lit-tabib tiegħek** jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek humiex qed jiehdu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għat-trattament tal-infezzjoni tal-Epatite C.

Viread ma' ikel u xorb

Agħti Viread mal-ikel (per eżempju, ma' ikla jew ma' ikla hafifa).

Tqala u treddigh

Jekk it-tifla tiegħek tkun tqila jew qed tredda', jew taħseb li tista' tkun tqila, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tat-tifla tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

- **Jekk it-tifla tiegħek tkun hadet Viread** waqt it-tqala tagħha, it-tabib tat-tifla jista' jagħmlilha testijiet regolari tad-demm u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija. Fi tfal li ommhom hadet mediċini bħal Viread (NRTIs) waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-virus kien ikbar mir-riskju ta' l-effetti sekondarji.
- Jekk it-tifla tiegħek għandha l-HBV, u t-tarbija tagħha ngħatat trattament biex jipprevjeni t-trażmissjoni tal-epatite B mat-twelid, it-tifla tiegħek għandha mnejn tkun tista' tredda' lit-tarbija tagħha, iżda l-ewwel kellem lit-tabib tat-tifla tiegħek biex tikseb aktar informazzjoni.
- It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'ommijiet li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider. Jekk it-tifla tiegħek qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', **kellem lit-tabib tat-tifla tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Viread jista' jikkawża sturdament. Jekk it-tifel/tifla tiegħek iħossuhom storduti meta jiehdu Viread, **m'għandhomx isuqu jew jirkbu rota** u m'għandhomx jagħmlu użu minn għodda jew iħaddmu magni.

Viread fih lactose

Ghid it-tabib tat-tifel/tifla tieghek qabel ma taghti Viread. Jekk it-tabib tat-tifel/tifla tieghek qallek li t-tifel/tifla tieghek għandhom intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tieghek qabel jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Viread fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Viread

It-tifel/tifla tieghek iridu dejjem jiehdu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tagħhom. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tat-tifel/tifla tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija:

- Tfal li jkollhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena li jiżnu minn 17 kg sa inqas minn 22 kg:
- Pillola 1 kuljum mal-ikel (per eżempju, ikla jew ikla ħafifa).

It-tabib tat-tifel/tifla tieghek se jimmonitorja l-piż tagħhom.

It-tifel/tifla tieghek iridu dejjem jiehdu d-doża rakkomandata mit-tabib tagħhom. Dan biex jaċċertaw ruhhom li l-mediċina tagħhom tkun effettiva b'mod sħiħ, u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa reżistenza għat-trattament. Tibdilx id-doża jekk ma jgħidlekx it-tabib tat-tifel/tifla tieghek tieghek biex tagħmel hekk.

Għall-HIV, it-tabib tat-tifel/tifla tieghek se jagħti riċetta għal Viread flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra.

Irreferi għall-fuljetti ta' tagħrif ta' l-antiretrovirali l-oħra għall-gwida dwar kif tiehu dawg il-mediċini.

Jekk it-tifel/tifla tieghek jiehdu Viread aktar milli suppost

Jekk it-tifel/tifla tieghek aċċidentalment jiehdu pilloli żejda ta' Viread, jistgħu jkunu f'riskju miżjud li jkollok effetti sekondarji possibbli b'din il-mediċina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Ikkuntattja lit-tabib/tifel/tifla tieghek tieghek jew l-eqreb dipartiment ta' l-emergenza għal parir. Żomm il-fliskun tal-pilloli mieghek halli tkun tista' faċilment tiddeskrivi dak li tifel/tifla tieghek jkunu ħadu.

Jekk it-tifel/tifla tieghek jinsew jiehdu Viread

Huwa importanti li ma tinsa tiehu ebda doża ta' Viread. Jekk it-tifel/tifla tieghek jinsew jiehdu doża, ikkalkula kemm ikun għadda żmien minn meta suppost ikunu ħaduha.

- **Jekk ikunu għaddew inqas minn 12-il siegħa** wara li jehduha s-soltu, għandhom jehduha malli jkunu jistgħu, imbagħad jiehdu d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha.
- **Jekk ikunu għaddew iktar minn 12-il siegħa** mill-hin li t-tifel/tifla suppost li jkunu ħaduha, tagħtix id-doża li tkun qbiżt. Stenna u agħti d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha. M'għandekx tagħti doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk it-tifel/tifla tieghek jirremettu inqas minn siegħa wara li jkunu ħadu Viread, agħti pillola oħra lit-tifel/tifla tieghek. It-tifel/tifla tieghek m'hemmx bżonn li jiehdu pillola oħra jekk ikunu rremettew iktar minn siegħa wara li jkunu ħadu Viread.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jieqfu jiehdu Viread

It-tifel/tifla tiegħek m'għandhomx jieqfu jiehdu Viread mingħajr il-parir tat-tabib tagħhom. It-twaqqif tat-trattament b'Viread jista' jwassal għal tnaqqis fl-effett tat-trattament rakkomandat mit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom l-epatite B jew l-HIV u l-epatite B flimkien (koinfezzjoni), hu importanti ħafna li ma twaqqafx it-trattament tagħhom b'Viread mingħajr qabel ma tkellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek. Xi pazjenti kellhom testijiet tad-demm jew sintomi li indikaw li l-epatite tagħhom marret għall-agħar wara li waqfu jiehdu Viread. Jista' jkun hemm bżonn li jsiru testijiet tad-demm lit-tifel/tifla għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex irrakkomandat, għax dan jista' jwassal biex l-epatite tat-tifel/tifla tiegħek tmur għall-agħar.

- Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jieqfu jiehdu Viread għal kwalunkwe raġuni, partikularment jekk it-tifel/tifla tiegħek jkun qed iġarrbu xi effetti sekondarji jew jekk ikollhom xi marda oħra.
- Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatement dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li t-tifel/tifla tiegħek iwaqqfu t-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li tassoċja ma' infezzjoni tal-epatite B.
- Ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jerggħu jibdwu jiehdu l-pilloli Viread.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mreggħa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minhabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jittestjahom għal dawn il-bidliet.

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji possibbli: għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek minnufih

- **Aċidożi lattika** (aċidu lattiku eċċessiv fid-demm) hi effett sekondarju **rari** (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 1,000 pazjent) iżda serju li jista' jkun fatali. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkun sinjali ta' aċidożi lattika:
 - nifs qawwi mghagġel
 - theddil
 - tħossok imdardar (tqalligħ), tibda tirremetti (rimettar) u ugiġħ fl-istonku

➔ Jekk taħseb li t-tifel/tifla tiegħek għandhom **aċidożi lattika**, **ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek minnufih**.

Effetti sekondarji serji possibbli oħra

L-effetti sekondarji li għejjin huma **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- **uġigh fiż-żaqq** (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa
- ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **rari** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 pazjent):

- infjammazzjoni tal-kliewi, **tagħmel hafna awrina u thossok bil-ghatx**
- **tibdil fl-awrina** tat-tifel/tifla tiegħek u **uġigh fid-dahar** ikkawżat minn problemi fil-kliewi, li jinkludu kollass tal-kliewi
- irtubija ta' l-ghadam (b'**uġigh fl-ghadam** u li xi kultant jirriżulta fi ksur), li tista' sseħħ minhabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi
- **fwied li jkun fih ix-xaham**

→ Jekk taħseb li t-tifel/tifla tiegħek għandhom kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji, kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

L-iktar effetti sekondarji komuni

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni hafna** (dawn jistgħu jaffettwaw mill-inqas 10 minn kull 100 pazjent):

- dijarea, tibda tirremetti (rimettar), thossok imdardar (tqalligh), sturdament, raxx, thossok dghajjef

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-phosphate fid-demm

Effetti sekondarji possibbli ohra

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 10 minn kull 100 pazjent):

- gass fl-istonku, telf tal-massa tal-ghadam

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- problemi fil-fwied

L-effetti sekondarji li ġejjin **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- kollass tal-muskoli, uġigh jew dghjufija fil-muskoli

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-potassium fid-demm
- zieda fil-kreatinina fid-demm tat-tifel/tifla tiegħek
- problemi fil-frixa

Il-kollass tal-muskoli, l-irtubija ta' l-ghadam (b'uġigh fl-ghadam u li xi kultant tirriżulta fi ksur), uġigh fil-muskoli, dghjufija fil-muskoli u tnaqqis fil-potassium jew phosphate fid-demm jistgħu jseħħu minhabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi.

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **rari** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 pazjent):

- uġiġh fiż-żaqq (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied
- nefha tal-wieċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel/tifla tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Viread

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxun u l-kartuna wara {JIS}. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Viread

- **Is-sustanza attiva hi** tenofovir. Kull pillola ta' Viread fiha 123 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate).
- **Is-sustanzi l-oħra huma** microcrystalline cellulose (E460), starch pregelatinised, croscarmellose sodium, lactose monohydrate u magnesium stearate (E572) li jiffurmaw il-qalba tal-pillola, u lactose monohydrate, hypromellose (E464), titanium dioxide (E171) u glycerol triacetate (E1518) li jiffurmaw il-kisja tal-pillola. Irreferi għal sezzjoni 2 "Viread fih lactose".

Kif jidher Viread u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Viread 123 mg huma bojod, f'forma ta' triangolu, pilloli miksija b'rita, b'dijametru ta' 8.5 mm, imnaqqa fuq naħa waħda b' "GSI" u fuq in-naħa l-oħra b' "150". Il-pilloli miksija b'rita ta' Viread 123 mg huma pprovduti fi fliexken li fihom 30 pillola. Kull flixxun fih ġel dessikant tas-silika li jrid jinżamm ġol-flixxun biex jgħin halli jipproteġi l-pilloli tiegħek. Il-ġel dessikant tas-silika jinsab f'qartas jew kontenitur separat u m'għandux jinbela'.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom 1 flixxun ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 3 fliexken ta' 30 pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

L-Irlanda

Manifattur:

Gilead Sciences Ireland UC

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

County Cork

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 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

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 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

Tel: + 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
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 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
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 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
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Viread 163 mg pilloli miksija b'rita tenofovir disoproxil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel it-tifel/tifla tiegħek jibdew jiehdu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lit-tifel/tifla biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tat-tifel/tifla tiegħek.
- Jekk it-tifel/tifla ikollhom xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Viread u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jiehdu Viread
3. Kif għandek tiehu Viread
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Viread
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Viread u għalxiex jintuża

Viread fih s-sustanza attiva, *tenofovir disoproxil*. Din is-sustanza attiva hi medicina *antiretrovirali* jew antivirali li tintuża biex tittratta l-infezzjoni tal-HIV jew tal-HBV jew it-tnejn. Tenofovir hu *impeditur tan-nukleotide reverse transcriptase*, ġeneralment magħruf bħala NRTI u jaħdem billi jinterferixxi mal-ħidma normali ta' enzima (fl-HIV reverse transcriptase, fl-epatite B DNA polymerase) li huma essenzjali biex il-virus jirriproduċu lilhom infushom. Fl-HIV Viread għandu dejjem jintuża ma' medicini oħrajn biex jittratta infezzjoni bl-HIV.

Il-pilloli Viread 163 mg huma trattament għal infezzjoni bl-HIV (Virus ta' l-Immunodeficienza Umana).

Il-pilloli Viread 163 mg huma għall-użu fit-tfal. Huma adatti biss għal:

- **tfal li għandhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena**
- **li jiżnu minn 22 kg sa inqas minn 28 kg**
- **li diġà ġew ittrattati fil-passat** b'medicini oħra kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għal kollox minhabba l-iżvilupp ta' rezistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji.

Il-pilloli Viread 163 mg huma wkoll trattament għal epatite B kronika, infezzjoni bl-HBV (virus tal-epatite B).

Il-pilloli Viread 163 mg huma għall-użu fit-tfal. Huma adattati biss għal:

- **tfal li għandhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena**
- **li jiżnu minn 22 kg sa inqas minn 28 kg**

It-tifel/tifla tiegħek mhux bilfors irid ikollhom l-HIV biex jiġu ttrattati b'Viread għall-HBV.

Din il-medicina ma tfejjaqx l-infezzjoni ta' HIV. Waqt li jkunu qed jiehdu Viread, it-tifel/tifla tiegħek xorta wahda jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard iehor marbut ma' l-infezzjoni tal-HIV. It-tifel/tifla tiegħek jistgħu wkoll jgħaddu l-HBV lill-oħrajn, u għalhekk hu importanti li jiehdu prekawzjonijiet biex ma jinfettawx nies oħrajn.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma t-tifel/tifla tieghek jiehdu Viread

Taghtix Viread

- **Jekk it-tifel/tifla tieghek huma allergiċi** għal tenofovir, tenofovir disoproxil, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

→ Jekk dan japplika għat-tifel/tifla tieghek, **għid lit-tabib tagħhom immedjatement u tagħtihomx Viread.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

- Għall-HIV, il-pilloli Viread 163 mg huma adatti biss **għal tfal li diġà ġew ittrattati fil-passat** b'medicini oħra kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għal kollox minhabba l-iżvilupp ta' reżistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji.
- **Iċċekkja l-età u l-piż tat-tifel/tifla tieghek** biex tara jekk il-pilloli Viread 163 mg humiex adatti, ara *Tfal u adolexxenti*.

Viread ma jnaqqasx ir-riskju li tgħaddi l-HBV lil haddiehor permezz ta' kuntatt sesswali jew kontaminazzjoni tad-dem. Iddiskuti mat-tabib tat-tifel/tifla tieghek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tipprevjeni li jinfettaw persuni oħra.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tieghek qabel ma tagħtihom Viread.

- **Jekk it-tifel/tifla kellhom mard fil-kliewi jew jekk it-testijiet urew li hemm problemi fil-kliewi tagħhom.** Viread m'għandux jingħata lil tfal li għandhom problemi tal-kliewi fil-preżent. Viread jista' jaffettwa l-kliewi tat-tifel/tifla tieghek matul it-trattament. Qabel tibda t-trattament, it-tabib tat-tifel/tifla tieghek jista' jordna testijiet tad-dem biex jevalwa l-funzjoni tal-kliewi tat-tifel/tifla tieghek. It-tabib tat-tifel/tifla tieghek jista' jordna wkoll testijiet tad-dem matul it-trattament biex jimmonitorja kif qed jaħdmu l-kliewi tat-tifel/tifla tieghek.

Viread normalment ma jiteħidx ma' medicini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lil-kliewi tat-tifel/tifla tieghek (ara *Medicini oħra u Viread*). Jekk dan ma jkunx jista' jiġi evitat, it-tabib tat-tifel/tifla tieghek ser jimmonitorja l-funzjoni tal-kliewi tat-tifel/tifla tieghek darba f'gimgha.

- **Jekk it-tifel/tifla tieghek ibatu minn osteoporozzi**, għandhom passat mediku ta' ksur tal-għadam jew għandhom problemi fl-għadam tagħhom.

Problemi fl-għadam (jidhru bħala wġiġħ persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li xi kultant jirriżultaw fi ksur) jistgħu jseħħu wkoll minhabba ħsara liċ-ċelluli tat-tubuli tal-kliewi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tieghek jekk it-tifel/tifla tieghek ikollhom uġiġħ fl-għadam jew ksur.

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll telf tal-massa tal-għadam. L-aktar telf ta' għadam qawwi kien osservat fi studji kliniċi meta l-pazjenti ġew ittrattati b'tenofovir disoproxil flimkien ma' inibitur ta' protease msaħħa.

B'mod globali, l-effetti ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam fit-tul u r-riskju ta' ksur fil-futur f'pazjenti adulti u pedjatriċi huma incerti.

Xi pazjenti adulti bl-HIV li jkunu qed jiehdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam imsejja osteonekrozi (il-mewt tat-tessut tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-dem fl-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oghla tal-piż tal-ġisem, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi whud mill-ħafna fatturi ta' riskju li wiehed jista' jiżviluppa din il-marda. Sinjali ta' osteonekrozi huma ebusija tal-ġogi, uġiġħ u wegħat (speċjalment fil-

genbejn, l-irkopptejn u l-ispaljejn) u diffikultà fiċ-ċaqliq. Jekk tinnota xi sintomu minn dawn, għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

- **Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla qabel kellhom passat mediku ta' mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti b'mard tal-fwied li jinkludu epatite B jew Ċ kronika, li huma ttrattati bl-antitretrovirali, għandhom riskju oġġla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistgħu ikunu fatali. Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom infezzjoni ta' l-epatite B, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar trattament għalihom. Jekk it-tifel/tifla għandhom passat mediku ta' mard tal-fwied jew infezzjoni kronika bl-epatite B, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jagħmlilhom testijiet tad-demmi biex jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied tagħhom.
- **Oqgħod attent/a għall-infezzjonijiet.** Jekk it-tifel/tifla għandhom infezzjoni avvanzata tal-HIV (AIDS) u għandhom infezzjoni, jistgħu jiżviluppaw sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni jew is-sintomi ta' infezzjoni eżistenti jistgħu imorru għall-aġġar għaladarba jinbeda t-trattament b'Viread. Dawn is-sintomi jistgħu jindikaw li s-sistema immuni mtejbja tal-ġisem tat-tifel/tifla tkun qed tigġieled lill-infezzjoni. Oqgħod attent/a għal sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni malli t-tifel/tifla jibdeu jiehdu Viread. Jekk tinnota sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni, **għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek minnufih.**

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li t-tifel/tifla tiegħek jibdeu jiehdu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tagħhom bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament. Jekk tinnota li t-tifel/tifla tiegħek għandhom kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġha jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatament biex tfttex it-trattament meħtieġ.

Tfal u adolexxenti

Il-pilloli Viread 163 mg huma **adatti biss** għal:

- **tfal infettati bl-HIV-1 li għandhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena li jiżnu minn 22 kg sa inqas minn 28 kg li diġà ġew ittrattati fil-passat** b'mediċini oħra kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għalkollox minhabba l-iżvilupp ta' rezistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji.
- **tfal infettati bl-HBV li għandhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena li jiżnu minn 22 kg sa inqas minn 28 kg.**

Il-pilloli Viread 163 mg **mhumiex** adatti għall-gruppi li ġejjin:

- **Mhux għal** tfal li jiżnu inqas minn 22 kg jew 28 kg u aktar. Ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla jkun 'il barra mill-piż permess.
- **Mhux għal** tfal u adolexxenti taħt is-6 snin jew 12-il sena u aktar.

Għad-dożaġġ ara sezzjoni 3, *Kif għandek tiegħu Viread.*

Mediċini oħra u Viread

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel/tifla tiegħek jekk qegħdin jiehdu, ħadu dan l-aħħar jew jistgħu jiehdu xi mediċini oħra.

- **Twaqqaf l-ebda mediċina kontra l-HIV** li jkun ippreskriva t-tabib tat-tifel/tifla tiegħek meta jibdeu jiehdu Viread jekk għandhom kemm l-HBV kif ukoll l-HIV.
- **M'għandekx taghti Viread** jekk diġà it-tifel/tifla tiegħek qed jiehdu mediċini oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide. Tagħtix Viread flimkien ma' mediċini li fihom adefovir dipivoxil (mediċina li tintuża biex tittratta l-epatite B kronika).

- **Hu importanti hafna li tghid lit-tabib tat-tifel/tifla tieghek jekk it-tifel/tifla tieghek qed jiehdu mediċini ohra li jistghu jagħmlu ħsara lill-kliewi tagħhom.**

Dawn jinkludu:

- aminoglycosides, pentamidine jew vancomycin (għal infezzjoni batterjali),
- amphotericin B (għal infezzjoni fungali),
- foscarnet, ganciclovir jew cidofovir (għal infezzjoni virali),
- interleukin-2 (għat-trattament tal-kanċer),
- adefovir dipivoxil (għal HBV),
- tacrolimus (għat-trażżin tas-sistema immuni),
- mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, għas-serħan mill-uġiġh fl-għadam jew fil-muskoli).

Mediċini ohra li fihom didanosine (għall-infezzjoni bl-HIV): Li tiegħu Viread ma' mediċini antivirali ohra li fihom didanosine jista' jgħolli l-livelli ta' didanosine fid-demem u jista' jnaqqas l-għadd ta' ċelluli CD4. F'każijiet rari, infjammazzjoni tal-frixa u aċidożi lattika (ammont żejjed ta' aċidu lattiku fid-demem), li xi kultant wasslet għall-mewt, kienu rrapportati meta mediċini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine ttiehdu flimkien. It-tabib tat-tifel/tifla tieghek se jikkunsidra b'attenzjoni jekk jittrattax lit-tifel/tifla tieghek b'tahlitiet ta' tenofovir u didanosine.

- **Huwa importanti wkoll li tghid lit-tabib tieghek jekk it-tifel jew it-tifla tieghek humiex qed jiehdu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għat-trattament tal-infezzjoni tal-Epatite Ċ.**

Viread ma' ikel u xorb

Agħti Viread mal-ikel (pereżempju, ma' ikla jew ma' ikla ħafifa).

Tqala u treddigh

Jekk it-tifla tieghek tkun tqila jew qed tredda', jew taħseb li tista' tkun tqila, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tat-tifla tieghek qabel tiegħu din il-mediċina.

- **Jekk it-tifla tieghek tkun haċet Viread** waqt it-tqala tagħha, it-tabib tat-tifla jista' jagħmlilha testijiet regolari tad-demem u testijiet dijanjostiċi ohra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija. Fi tfal li ommhom haċet mediċini bħal Viread (NRTIs) waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-virus kien ikbar mir-riskju ta' l-effetti sekondarji.
- Jekk it-tifla tieghek għandha l-HBV, u t-tarbija tagħha ngħatat trattament biex jipprevjeni t-trażmissjoni tal-epatite B mat-twelid, it-tifla tieghek għandha mnejn tkun tista' tredda' lit-tarbija tagħha, iżda l-ewwel kellem lit-tabib tat-tifla tieghek biex tikseb aktar informazzjoni.
- It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'ommijiet li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider. Jekk it-tifla tieghek qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', **kellem lit-tabib tat-tifla tieghek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Viread jista' jikkawża sturdament. Jekk it-tifel/tifla tieghek iħossuhom storduti meta jiehdu Viread, **m'għandhomx isuqu jew jirkbu rota** u m'għandhomx jagħmlu użu minn għodda jew iħaddmu magni.

Viread fih lactose

Għid it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel ma tagħti Viread. Jekk it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qallek li t-tifel/tifla tiegħek għandhom intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Viread fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Viread

It-tifel/tifla tiegħek iridu dejjem jiehdu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tagħhom. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija:

- **Tfal li jkollhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena li jiżnu minn 22 kg sa inqas minn 28 kg:**
Pillola 1 kuljum mal-ikel (per eżempju, ikla jew ikla hafifa).

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jimmonitorja l-piż tagħhom.

It-tifel/tifla tiegħek iridu dejjem jiehdu d-doża rakkomandata mit-tabib tagħhom. Dan biex jaċċertaw ruhhom li l-mediċina tagħhom tkun effettiva b'mod sħiħ, u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa reżistenza għat-trattament. Tibdilx id-doża jekk ma jgħidlekx it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek tiegħek biex tagħmel hekk.

Għall-HIV, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jagħti riċetta għal Viread flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra.

Irreferi għall-fuljetti ta' tagħrif ta' l-antiretrovirali l-oħra għall-gwida dwar kif tiehu dawg il-mediċini.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jiehdu Viread aktar milli suppost

Jekk it-tifel/tifla tiegħek aċċidentalment jiehdu pilloli żejda ta' Viread, jistgħu jkunu f'riskju miżjud li jkollok effetti sekondarji possibbli b'din il-mediċina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Ikkuntattja lit-tabib tifel/tifla tiegħek tiegħek jew l-eqreb dipartiment ta' l-emergenza għal parir. Żomm il-flixxun tal-pilloli miegħek halli tkun tista' faċilment tiddeskrivi dak li tifel/tifla tiegħek jkunu ħadu.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jinsew jiehdu Viread

Huwa importanti li ma tinsa tiehu ebda doża ta' Viread. Jekk it-tifel/tifla tiegħek jinsew jiehdu doża, ikkalkula kemm ikun għadda żmien minn meta suppost ikunu ħaduha.

- **Jekk ikunu għaddew inqas minn 12-il siegħa** wara li jehduha s-soltu, għandhom jehduha malli jkunu jistgħu, imbagħad jiehdu d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha.
- **Jekk ikunu għaddew iktar minn 12-il siegħa** mill-hin li t-tifel/tifla suppost li jkunu ħaduha, tagħtix id-doża li tkun qbiżt. Stenna u agħti d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha. M'għandekx tagħti doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jirremettu inqas minn siegħa wara li jkunu ħadu Viread, agħti pillola oħra lit-tifel/tifla tiegħek. It-tifel/tifla tiegħek m'hemm b'żonn li jiehdu pillola oħra jekk ikunu rremettew iktar minn siegħa wara li jkunu ħadu Viread.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jieqfu jiehdu Viread

It-tifel/tifla tiegħek m'għandhomx jieqfu jiehdu Viread mingħajr il-parir tat-tabib tagħhom. It-twaqqif tat-trattament b'Viread jista' jwassal għal tnaqqis fl-effett tat-trattament rakkomandat mit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom l-epatite B jew l-HIV u l-epatite B flimkien (koinfezzjoni), hu importanti ħafna li ma twaqqafx it-trattament tagħhom b'Viread mingħajr qabel ma tkellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek. Xi pazjenti kellhom testijiet tad-demem jew sintomi li indikaw li l-epatite tagħhom marret għall-agħar wara li waqfu jiehdu Viread. Jista' jkun hemm bżonn li jsiru testijiet tad-demem lit-tifel/tifla għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex irrakkomandat, għax dan jista' jwassal biex l-epatite tat-tifel/tifla tiegħek tmur għall-agħar.

- Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jieqfu jiehdu Viread għal kwalunkwe raġuni, partikularment jekk it-tifel/tifla tiegħek jkun qed iġarrbu xi effetti sekondarji jew jekk ikollhom xi marda oħra.
- Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatement dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li t-tifel/tifla tiegħek iwaqqfu t-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li tassoċja ma' infezzjoni tal-epatite B.
- Ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jerggħu jibdwu jiehdu l-pilloli Viread.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mreggħa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demem xi kultant minhabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jittestjahom għal dawn il-bidliet.

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji possibbli: għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek minnufih

- **Acidożi lattika** (aċidu lattiku eċċessiv fid-demem) hi effett sekondarju **rari** (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 1,000 pazjent) iżda serju li jista' jkun fatali. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkun sinjali ta' acidożi lattika:
 - nifs qawwi mghagġel
 - theddil
 - tħossok imdardar (tqalligh), tibda tirremetti (rimettar) u ugiġh fl-istonku

➔ Jekk taħseb li t-tifel/tifla tiegħek għandhom **acidożi lattika**, **ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek minnufih**.

Effetti sekondarji serji possibbli oħra

L-effetti sekondarji li għejjin huma **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- **uġigh fiż-żaqq** (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa
- ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **rari** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 pazjent):

- infjammazzjoni tal-kliewi, **tagħmel hafna awrina u thossok bil-ghatx**
- **tibdil fl-awrina** tat-tifel/tifla tiegħek u **uġigh fid-dahar** ikkawżat minn problemi fil-kliewi, li jinkludu kollass tal-kliewi
- irtubija ta' l-għadam (b'**uġigh fl-għadam** u li xi kultant jirriżulta fi ksur), li tista' sseħħ minhabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi
- **fwied li jkun fih ix-xaham**

→ Jekk taħseb li t-tifel/tifla tiegħek għandhom kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji, kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

L-iktar effetti sekondarji komuni

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni hafna** (dawn jistgħu jaffettwaw mill-inqas 10 minn kull 100 pazjent):

- dijarea, tibda tirremetti (rimettar), thossok imdardar (tqalligh), sturdament, raxx, thossok dghajjef

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-phosphate fid-demm

Effetti sekondarji possibbli ohra

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 10 minn kull 100 pazjent):

- gass fl-istonku, telf tal-massa tal-għadam

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- problemi fil-fwied

L-effetti sekondarji li ġejjin **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- kollass tal-muskoli, uġigh jew dghjufija fil-muskoli

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-potassium fid-demm
- zieda fil-kreatinina fid-demm tat-tifel/tifla tiegħek
- problemi fil-frixa

Il-kollass tal-muskoli, l-irtubija ta' l-għadam (b'uġigh fl-għadam u li xi kultant tirriżulta fi ksur), uġigh fil-muskoli, dghjufija fil-muskoli u tnaqqis fil-potassium jew phosphate fid-demm jistgħu jseħħu minhabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi.

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **rari** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 pazjent):

- uġiġh fiż-żaqq (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied
- nefha tal-wieċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Viread

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun u l-kartuna wara {JIS}. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Viread

- **Is-sustanza attiva hi** tenofovir. Kull pillola ta' Viread fiha 163 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate).
- **Is-sustanzi l-ohra huma** microcrystalline cellulose (E460), starch pregelatinised, croscarmellose sodium, lactose monohydrate u magnesium stearate (E572) li jiffurmaw il-qalba tal-pillola, u lactose monohydrate, hypromellose (E464), titanium dioxide (E171) u glycerol triacetate (E1518) li jiffurmaw il-kisja tal-pillola. Irreferi għal sezzjoni 2 "Viread fih lactose".

Kif jidher Viread u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Viread 163 mg huma bojod, f'forma tonda, pilloli miksija b'rita, b'dijametru ta' 10.7 mm, imnaqqxa fuq naħa waħda b' "GSI" u fuq in-naħa l-ohra b'"200". Il-pilloli miksija b'rita ta' Viread 163 mg huma pprovduti fi fliexken li fihom 30 pillola. Kull flixxkun fih ġel dessikant tas-silika li jrid jinżamm għol-flixxkun biex jgħin halli jipproteġi l-pilloli tiegħek. Il-ġel dessikant tas-silika jinsab f'qartas jew kontenitur separat u m'għandux jinbela'.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom 1 flixxkun ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 3 fliexken ta' 30 pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

L-Irlanda

Manifattur:

Gilead Sciences Ireland UC

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

County Cork

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 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

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 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

Tel: + 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
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 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
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 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
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Viread 204 mg pilloli miksija b'rita tenofovir disoproxil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel it-tifel/tifla tiegħek jibdew jiehdu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lit-tifel/tifla biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tat-tifel/tifla tiegħek.
- Jekk it-tifel/tifla ikollhom xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Viread u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jiehdu Viread
3. Kif għandek tiehu Viread
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Viread
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Viread u għalxiex jintuża

Viread fih s-sustanza attiva, *tenofovir disoproxil*. Din is-sustanza attiva hi medicina *antiretrovirali* jew antivirali li tintuża biex tittratta l-infezzjoni tal-HIV jew tal-HBV jew it-tnejn. Tenofovir hu *impediteur tan-nukleotide reverse transcriptase*, ġeneralment magħruf bħala NRTI u jaħdem billi jinterferixxi mal-ħidma normali ta' enzima (fl-HIV reverse transcriptase, fl-epatite B DNA polymerase) li huma essenzjali biex il-virus jirriproduċu lilhom infushom. Fl-HIV Viread għandu dejjem jintuża ma' medicini oħrajn biex jittratta infezzjoni bl-HIV.

Il-pilloli Viread 204 mg huma trattament għal infezzjoni bl-HIV (Virus ta' l-Immunodeficienza Umana).

Il-pilloli Viread 204 mg huma għall-użu fit-tfal. Huma adatti biss għal:

- **tfal li għandhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena**
- **li jiżnu minn 28 kg sa inqas minn 35 kg**
- **li diġà ġew ittrattati fil-passat** b'medicini oħra kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għal kollox minhabba l-iżvilupp ta' rezistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji.

Il-pilloli Viread 204 mg huma wkoll trattament għal epatite B kronika, infezzjoni bl-HBV (virus tal-epatite B).

Il-pilloli Viread 204 mg huma għall-użu fit-tfal. Huma adattati biss għal:

- **tfal li għandhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena**
- **li jiżnu minn 28 kg sa inqas minn 35 kg**

It-tifel/tifla tiegħek mhux bilfors irid ikollhom l-HIV biex jiġu ttrattati b'Viread għall-HBV.

Din il-medicina ma tfejjaqx l-infezzjoni ta' HIV. Waqt li jkunu qed jiehdu Viread, it-tifel/tifla tiegħek xorta wahda jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard iehor marbut ma' l-infezzjoni tal-HIV. It-tifel/tifla tiegħek jistgħu wkoll jgħaddu l-HBV lill-oħrajn, u għalhekk hu importanti li jiehdu prekawzjonijiet biex ma jinfettawx nies oħrajn.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma t-tifel/tifla tieghek jiehdu Viread

Taghtix Viread

- **Jekk it-tifel/tifla tieghek huma allergiċi** għal tenofovir, tenofovir disoproxil, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

→ Jekk dan japplika għat-tifel/tifla tieghek, **għid lit-tabib tagħhom immedjatement u tagħtihomx Viread.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

- Għall-HIV, il-pilloli Viread 204 mg huma adatti biss **għal tfal li diġà ġew ittrattati fil-passat** b'medicini oħra kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għal kollox minhabba l-iżvilupp ta' reżistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji.
- **Iċċekkja l-età u l-piż tat-tifel/tifla tieghek** biex tara jekk il-pilloli Viread 204 mg humiex adatti, ara *Tfal u adolexxenti*.

Viread ma jnaqqasx ir-riskju li tgħaddi l-HBV lil haddiehor permezz ta' kuntatt sesswali jew kontaminazzjoni tad-demm. Iddiskuti mat-tabib tat-tifel/tifla tieghek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tipprevjeni li jinfettaw persuni oħra.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tieghek qabel ma tagħtihom Viread.

- **Jekk it-tifel/tifla kellhom mard fil-kliewi jew jekk it-testijiet urew li hemm problemi fil-kliewi tagħhom.** Viread m'għandux jingħata lil tfal li għandhom problemi tal-kliewi fil-preżent. Viread jista' jaffettwa l-kliewi tat-tifel/tifla tieghek matul it-trattament. Qabel tibda t-trattament, it-tabib tat-tifel/tifla tieghek jista' jordna testijiet tad-demm biex jevalwa l-funzjoni tal-kliewi tat-tifel/tifla tieghek. It-tabib tat-tifel/tifla tieghek jista' jordna wkoll testijiet tad-demm matul it-trattament biex jimmonitorja kif qed jaħdmu l-kliewi tat-tifel/tifla tieghek.

Viread normalment ma jiteħidx ma' medicini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lil-kliewi tat-tifel/tifla tieghek (ara *Medicini oħra u Viread*). Jekk dan ma jkunx jista' jiġi evitat, it-tabib tat-tifel/tifla tieghek ser jimmonitorja l-funzjoni tal-kliewi tat-tifel/tifla tieghek darba f'gimgha.

- **Jekk it-tifel/tifla tieghek ibatu minn osteoporozzi,** għandhom passat mediku ta' ksur tal-għadam jew għandhom problemi fl-għadam tagħhom.

Problemi fl-għadam (jidhru bħala wġiġħ persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li xi kultant jirriżultaw fi ksur) jistgħu jsejtnu wkoll minhabba ħsara liċ-ċelluli tat-tubuli tal-kliewi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tieghek jekk it-tifel/tifla tieghek ikollhom uġiġħ fl-għadam jew ksur.

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll telf tal-massa tal-għadam. L-aktar telf ta' għadam qawwi kien osservat fi studji kliniċi meta l-pazjenti ġew ittrattati b'tenofovir disoproxil flimkien ma' inibitur ta' protease msaħħa.

B'mod globali, l-effetti ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam fit-tul u r-riskju ta' ksur fil-futur f'pazjenti adulti u pedjatriċi huma incerti.

Xi pazjenti adulti bl-HIV li jkunu qed jiehdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam imsejha osteonekrozi (il-mewt tat-tessut tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demm fl-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oghla tal-piż tal-ġisem, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi whud mill-ħafna fatturi ta' riskju li wiehed jista' jiżviluppa din il-marda. Sinjali ta' osteonekrozi huma ebusija tal-gogi, uġiġħ u wegħat (speċjalment fil-

genbejn, l-irkopptejn u l-ispaljejn) u diffikultà fiċ-ċaqliq. Jekk tinnota xi sintomu minn dawn, għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

- **Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla qabel kellhom passat mediku ta' mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti b' mard tal-fwied li jinkludu epatite B jew Ċ kronika, li huma ttrattati bl-antitretrovirali, għandhom riskju oġġla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistgħu ikunu fatali. Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom infezzjoni ta' l-epatite B, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jikkunsidra b' attenzjoni l-aħjar trattament għalihom. Jekk it-tifel/tifla għandhom passat mediku ta' mard tal-fwied jew infezzjoni kronika bl-epatite B, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jagħmlilhom testijiet tad-demem biex jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied tagħhom.
- **Oqgħod attent/a għall-infezzjonijiet.** Jekk it-tifel/tifla għandhom infezzjoni avvanzata tal-HIV (AIDS) u għandhom infezzjoni, jistgħu jiżviluppaw sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni jew is-sintomi ta' infezzjoni eżistenti jistgħu imorru għall-aġġar ġaladarba jinbeda t-trattament b'Viread. Dawn is-sintomi jistgħu jindikaw li s-sistema immuni mtejba tal-ġisem tat-tifel/tifla tkun qed tiġġieled lill-infezzjoni. Oqgħod attent/a għal sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni malli t-tifel/tifla jibdeu jiehdu Viread. Jekk tinnota sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni, **għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek minnufih.**

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li t-tifel/tifla tiegħek jibdeu jiehdu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tagħhom bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament. Jekk tinnota li t-tifel/tifla tiegħek għandhom kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġġha jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatament biex tfittex it-trattament meħtieġ.

Tfal u adolexxenti

Il-pilloli Viread 204 mg huma **adatti biss** għal:

- **tfal infettati bl-HIV-1 li għandhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena li jiżnu minn 28 kg sa inqas minn 35 kg li diġà ġew ittrattati fil-passat** b' mediċini oħra kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għalkollox minhabba l-iżvilupp ta' rezistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji.
- **tfal infettati bl-HBV li għandhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena li jiżnu minn 28 kg sa inqas minn 35 kg.**

Il-pilloli Viread 204 mg **mhumiex** adatti għall-gruppi li ġejjin:

- **Mhux għal** tfal li jiżnu inqas minn 28 kg jew 35 kg u aktar. Ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla jkun 'il barra mill-piż permess.
- **Mhux għal** tfal u adolexxenti taħt is-6 snin jew 12-il sena u aktar.

Għad-dożaġġ ara sezzjoni 3, *Kif għandek tiegħu Viread.*

Mediċini oħra u Viread

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel/tifla tiegħek jekk qegħdin jiehdu, ħadu dan l-aħħar jew jistgħu jiehdu xi mediċini oħra.

- **Twaqqaf l-ebda mediċina kontra l-HIV** li jkun ippreskriva t-tabib tat-tifel/tifla tiegħek meta jibdeu jiehdu Viread jekk għandhom kemm l-HBV kif ukoll l-HIV.
- **M'għandekx taghti Viread** jekk diġà it-tifel/tifla tiegħek qed jiehdu mediċini oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide. Tagħtix Viread flimkien ma' mediċini li fihom adefovir dipivoxil (mediċina li tintuża biex tittratta l-epatite B kronika).

- **Hu importanti hafna li tghid lit-tabib tat-tifel/tifla tieghek jekk it-tifel/tifla tieghek qed jiehdu mediċini ohra li jistghu jaghmlu hsara lill-kliewi taghhom.**

Dawn jinkludu:

- aminoglycosides, pentamidine jew vancomycin (għal infezzjoni batterjali),
 - amphotericin B (għal infezzjoni fungali),
 - foscarnet, ganciclovir jew cidofovir (għal infezzjoni virali),
 - interleukin-2 (għat-trattament tal-kanċer),
 - adefovir dipivoxil (għal HBV),
 - tacrolimus (għat-trażżin tas-sistema immuni),
 - mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, għas-serħan mill-uġiġh fl-għadam jew fil-muskoli).
- **Mediċini ohra li fihom didanosine (għall-infezzjoni bl-HIV):** Li tiegħu Viread ma' mediċini antivirali ohra li fihom didanosine jista' jgħolli l-livelli ta' didanosine fid-demem u jista' jnaqqas l-għadd ta' ċelluli CD4. F'każijiet rari, infjammazzjoni tal-frixa u aċidożi lattika (ammont żejjed ta' aċidu lattiku fid-demem), li xi kultant wasslet għall-mewt, kienu rrappurtati meta mediċini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine ttiehdu flimkien. It-tabib tat-tifel/tifla tieghek se jikkunsidra b'attenzjoni jekk jittrattax lit-tifel/tifla tieghek b'taħlitiet ta' tenofovir u didanosine.
 - **Huwa importanti wkoll li tghid lit-tabib tieghek jekk it-tifel jew it-tifla tieghek humiex qed jiehdu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għat-trattament tal-infezzjoni tal-Epatite Ċ.**

Viread ma' ikel u xorb

Aġti Viread mal-ikel (per eżempju, ma' ikla jew ma' ikla ħafifa).

Tqala u treddiġh

Jekk it-tifla tieghek tkun tqila jew qed tredda', jew taħseb li tista' tkun tqila, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tat-tifla tieghek qabel tiegħu din il-mediċina.

- **Jekk it-tifla tieghek tkun hadet Viread** waqt it-tqala tagħha, it-tabib tat-tifla jista' jagħmlilha testijiet regolari tad-demem u testijiet dijanjostiċi ohra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija. Fi tfal li ommhom hadet mediċini bħal Viread (NRTIs) waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-virus kien ikbar mir-riskju ta' l-effetti sekondarji.
- Jekk it-tifla tieghek għandha l-HBV, u t-tarbija tagħha ngħatat trattament biex jipprevjeni t-trażmissjoni tal-epatite B mat-twelid, it-tifla tieghek għandha mnejn tkun tista' tredda' lit-tarbija tagħha, iżda l-ewwel kellem lit-tabib tat-tifla tieghek biex tikseb aktar informazzjoni.
- It-treddiġh mhuwiex rakkomandat f'ommijiet li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider. Jekk it-tifla tieghek qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', **kellem lit-tabib tat-tifla tieghek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Viread jista' jikkawża sturdament. Jekk it-tifel/tifla tieghek iħossuhom storduti meta jiehdu Viread, **m'għandhomx isuqu jew jirkbu rota** u m'għandhomx jaghmlu użu minn għodda jew iħaddmu magni.

Viread fih lactose

Ghid it-tabib tat-tifel/tifla tieghek qabel ma taghti Viread. Jekk it-tabib tat-tifel/tifla tieghek qallek li t-tifel/tifla tieghek ghandhom intolleranza ghal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tieghek qabel jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Viread fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Viread

It-tifel/tifla tieghek iridu dejjem jiehdu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tagħhom. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tat-tifel/tifla tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija:

- Tfal li jkollhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena li jiżnu minn 28 kg sa inqas minn 35 kg;
- Pillola 1 waħda kuljum mal-ikel (per eżempju, ikla jew ikla ħafifa).

It-tabib tat-tifel/tifla tieghek se jimmonitorja l-piż tagħhom.

It-tifel/tifla tieghek iridu dejjem jiehdu d-doża rakkomandata mit-tabib tagħhom. Dan biex jaċċertaw ruħhom li l-mediċina tagħhom tkun effettiva b'mod sħiħ, u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa reżistenza għat-trattament. Tibdilx id-doża jekk ma jgħidlekx it-tabib tat-tifel/tifla tieghek tieghek biex tagħmel hekk.

Għall-HIV, it-tabib tat-tifel/tifla tieghek se jagħti riċetta għal Viread flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra.

Irreferi għall-fuljetti ta' tagħrif ta' l-antiretrovirali l-oħra għall-gwida dwar kif tiehu dawk il-mediċini.

Jekk it-tifel/tifla tieghek jiehdu Viread aktar milli suppost

Jekk it-tifel/tifla tieghek aċċidentalment jiehdu pilloli żejda ta' Viread, jistgħu jkunu f'riskju miżjud li jkollok effetti sekondarji possibbli b'din il-mediċina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Ikkuntattja lit-tabib tifel/tifla tieghek tieghek jew l-eqreb dipartiment ta' l-emergenza għal parir. Żomm il-flixkun tal-pilloli mieghek halli tkun tista' faċilment tiddekrivi dak li tifel/tifla tieghek jkunu hađu.

Jekk it-tifel/tifla tieghek jinsew jiehdu Viread

Huwa importanti li ma tinsa tiehu ebda doża ta' Viread. Jekk it-tifel/tifla tieghek jinsew jiehdu doża, ikkalkula kemm ikun għadda żmien minn meta suppost ikunu hađuha.

- **Jekk ikunu għaddew inqas minn 12-il siegħa** wara li jehduha s-soltu, għandhom jehduha malli jkunu jistgħu, imbagħad jiehdu d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha.
- **Jekk ikunu għaddew iktar minn 12-il siegħa** mill-hin li t-tifel/tifla suppost li jkunu hađuha, tagħtix id-doża li tkun qbiżt. Stenna u aġti d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha. M'għandekx tagħti doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk it-tifel/tifla tieghek jirremettu inqas minn siegħa wara li jkunu hađu Viread, aġti pillola oħra lit-tifel/tifla tieghek. It-tifel/tifla tieghek m'hemmx bżonn li jiehdu pillola oħra jekk ikunu rremettew iktar minn siegħa wara li jkunu hađu Viread.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jieqfu jiehdu Viread

It-tifel/tifla tiegħek m'għandhomx jieqfu jiehdu Viread mingħajr il-parir tat-tabib tagħhom. It-twaqqif tat-trattament b'Viread jista' jwassal għal tnaqqis fl-effett tat-trattament rakkomandat mit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom l-epatite B jew l-HIV u l-epatite B flimkien (koinfezzjoni), hu importanti ħafna li ma twaqqafx it-trattament tagħhom b'Viread mingħajr qabel ma tkellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek. Xi pazjenti kellhom testijiet tad-demem jew sintomi li indikaw li l-epatite tagħhom marret għall-agħar wara li waqfu jiehdu Viread. Jista' jkun hemm bżonn li jsiru testijiet tad-demem lit-tifel/tifla għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex irrakkomandat, għax dan jista' jwassal biex l-epatite tat-tifel/tifla tiegħek tmur għall-agħar.

- Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jieqfu jiehdu Viread għal kwalunkwe raġuni, partikularment jekk it-tifel/tifla tiegħek jkun qed iġarrbu xi effetti sekondarji jew jekk ikollhom xi marda oħra.
- Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatement dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li t-tifel/tifla tiegħek iwaqqfu t-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li tassoċja ma' infezzjoni tal-epatite B.
- Ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jergħu jibdwu jiehdu l-pilloli Viread.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demem xi kultant minhabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jittestjahom għal dawn il-bidliet.

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji possibbli: għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek minnufih

- **Acidożi lattika** (aċidu lattiku eċċessiv fid-demem) hi effett sekondarju **rari** (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 1,000 pazjent) iżda serju li jista' jkun fatali. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkun sinjali ta' acidożi lattika:
 - nifs qawwi mghagġel
 - theddil
 - tħossok imdardar (tqalligh), tibda tirremetti (rimettar) u ugiġh fl-istonku

➔ Jekk taħseb li t-tifel/tifla tiegħek għandhom **aċidożi lattika**, **ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek minnufih**.

Effetti sekondarji serji possibbli oħra

L-effetti sekondarji li għejjin huma **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- **uġigh fiż-żaqq** (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa
- ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **rari** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 pazjent):

- infjammazzjoni tal-kliewi, **tagħmel hafna awrina u thossok bil-ghatx**
- **tibdil fl-awrina** tat-tifel/tifla tiegħek u **uġigh fid-dahar** ikkawżat minn problemi fil-kliewi, li jinkludu kollass tal-kliewi
- irtubija ta' l-ghadam (b'**uġigh fl-ghadam** u li xi kultant jirriżulta fi ksur), li tista' sseħħ minhabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi
- **fwied li jkun fih ix-xaham**

→ Jekk taħseb li t-tifel/tifla tiegħek għandhom kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji, kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

L-iktar effetti sekondarji komuni

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni hafna** (dawn jistgħu jaffettwaw mill-inqas 10 minn kull 100 pazjent):

- dijarea, tibda tirremetti (rimettar), thossok imdardar (tqalligh), sturdament, raxx, thossok dghajjef

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-phosphate fid-demm

Effetti sekondarji possibbli ohra

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 10 minn kull 100 pazjent):

- gass fl-istonku, telf tal-massa tal-ghadam

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- problemi fil-fwied

L-effetti sekondarji li ġejjin **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- kollass tal-muskoli, uġigh jew dghjufija fil-muskoli

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-potassium fid-demm
- zieda fil-kreatinina fid-demm tat-tifel/tifla tiegħek
- problemi fil-frixa

Il-kollass tal-muskoli, l-irtubija ta' l-ghadam (b'uġigh fl-ghadam u li xi kultant tirriżulta fi ksur), uġigh fil-muskoli, dghjufija fil-muskoli u tnaqqis fil-potassium jew phosphate fid-demm jistgħu jseħħu minhabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi.

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **rari** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 pazjent):

- uġiġh fiż-żaqq (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied
- nefha tal-wiċċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Viread

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun u l-kartuna wara {JIS}. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Viread

- **Is-sustanza attiva hi** tenofovir. Kull pillola ta' Viread fiha 204 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate).
- **Is-sustanzi l-ohra huma** microcrystalline cellulose (E460), starch pregelatinised, croscarmellose sodium, lactose monohydrate u magnesium stearate (E572) li jiffurmaw il-qalba tal-pillola, u lactose monohydrate, hypromellose (E464), titanium dioxide (E171) u glycerol triacetate (E1518) li jiffurmaw il-kisja tal-pillola. Irreferi għal sezzjoni 2 "Viread fih lactose".

Kif jidher Viread u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Viread 204 mg huma bojod, f'forma ta' kapsula, pilloli miksija b'rita, b'daqs ta' 15.4 mm x 7.3 mm, imnaqqxa fuq naħa waħda b' "GSI" u fuq in-naħa l-ohra b' "250". Il-pilloli miksija b'rita ta' Viread 204 mg huma pprovduti fi fliexken li fihom 30 pillola. Kull flixxkun fih ġel dessikant tas-silika li jrid jinżamm ġol-flixxkun biex jgħin halli jipproteġi l-pilloli tiegħek. Il-ġel dessikant tas-silika jinsab f'qartas jew kontenitur separat u m'għandux jinbela'.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom 1 flixxkun ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 3 fliexken ta' 30 pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

L-Irlanda

Manifattur:

Gilead Sciences Ireland UC

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

County Cork

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 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

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 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

Tel: + 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
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 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
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 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
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Viread 245 mg pilloli miksija b'rita tenofovir disoproxil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Viread u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Viread
3. Kif għandek tiehu Viread
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Viread
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

Jekk Viread ingħata b'riċetta għat-tifel/tifla tiegħek, jekk jogħġbok innota li l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett hi indirizzata għat-tifel/tifla tiegħek (f'dan il-każ, jekk jogħġbok aqra "it-tifel/tifla tiegħek" minflok "inti").

1. X'inhu Viread u għalxiex jintuża

Viread fih s-sustanza attiva, *tenofovir disoproxil*. Din is-sustanza attiva hi medicina *antiretrovirali* jew antivirali li tintuża biex tittratta l-infezzjoni tal-HIV jew tal-HBV jew it-tnejn. Tenofovir hu *impeditur tan-nukleotide reverse transcriptase*, ġeneralment magħruf bħala NRTI u jaħdem billi jinterferixxi mal-ħidma normali tal-enzimi (fl-HIV reverse transcriptase; fl-epatite B *polymerase tad-DNA*) li huma essenzjali biex il-virus jirriproduċu lilhom infushom. Fl-HIV Viread għandu dejjem jintuża ma' medicini oħrajn biex jittratta infezzjoni bl-HIV.

Viread 245 mg pilloli huma trattament għal infezzjoni bl-HIV (Virus ta' l-Immunodeficijenza Umana). Il-pilloli huma adatti għal:

- **adulti**
- **adolessenti li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena li diġà ġew ittrattati fil-passat** b'medicini oħra kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għal kollox minhabba l-iżvilupp ta' reżistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji.

Viread 245 mg pilloli huma wkoll trattament għall-epatite B kronika, infezzjoni bl-HBV (virus ta' l-epatite B). Il-pilloli huma adattati għal:

- **adulti**
- **adolessenti li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena.**

Mhux bilfors irid ikollok l-HIV biex tkun ittrattat/a b'Viread għall-HBV.

Din il-medicina ma tfejjaqx l-infezzjoni ta' HIV. Waqt li tkun qed tiehu Viread inti xorta waħda tista' tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor marbut ma' l-infezzjoni tal-HIV. Tista' wkoll tgħaddi l-HBV lill-oħrajn, u għalhekk hu important li tiehu prekawzjonijiet biex ma tinfettax nies oħrajn.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Viread

Tihux Viread

- **Jekk inti allergiku** għal tenofovir, tenofovir disoproxil, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

→ Jekk dan japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek immedjatement u tihux Viread.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Viread ma jnaqqasx ir-riskju li tgħaddi l-HBV lil haddiehor permezz ta' kuntatt sesswali jew kontaminazzjoni tad-dem. Għandek tkompli tiehu l-prekawzjonijiet biex tevita li dan isehh.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Viread.

- **Jekk inti kellek mard fil-kliewi jew jekk it-testijiet urew li hemm problemi fil-kliewi tiegħek.** Viread m'għandux jinghata lil adolexxenti li għandhom problemi tal-kliewi fil-prezent. Qabel tibda t-trattament, it-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-dem biex jevalwa l-funzjoni tal-kliewi tiegħek. Viread jista' jaffettwa l-kliewi tiegħek matul it-trattament. It-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-dem matul it-trattament biex jimmonitorja kif qed jaħdmu l-kliewi tiegħek. Jekk inti adult, it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tiehu l-pilloli inqas ta' spiss. Tnaqqasx id-doża li għaliha ngħatajt riċetta, hlief jekk it-tabib tiegħek ikun qallek biex tagħmel hekk.

Viread normalment ma jittehidx ma' medicini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tiegħek (ara *Medicini oħra u Viread*). Jekk dan ma jkunx jista' jiġi evitat, it-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek darba f'gimgha.

- **Jekk inti tbat i minn osteoporozi**, għandek passat mediku ta' ksur tal-għadam jew għandek problemi fl-għadam tiegħek.

Problemi fl-għadam (jidhru bħala wġiġ persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li xi kultant jirriżultaw fi ksur) jistgħu jsejtnu wkoll minhabba ħsara liċ-ċelluli tat-tubuli tal-kliewi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġ fl-għadam jew ksur.

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll telf tal-massa tal-għadam. L-aktar telf ta' għadam qawwi kien osservat fi studji kliniċi meta l-pazjenti ġew ittrattati b'tenofovir disoproxil flimkien ma' inibitur ta' protease msaħħa.

B'mod globali, l-effetti ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam fit-tul u r-riskju ta' ksur fil-futur f'pazjenti adulti u pedjatriċi huma incerti.

Xi pazjenti adulti bl-HIV li jkunu qed jieħdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam imsejha osteonekrozi (il-mewt tat-tessut tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-dem fl-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oghla tal-piż tal-ġisem, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi whud mill-ħafna fatturi ta' riskju li wiehed jista' jiżviluppa din il-marda. Sinjali ta' osteonekrozi huma ebusija tal-ġogi, uġiġ u wegħat (speċjalment fil-ġenbejn, l-irkopptejn u l-ispallejn) u diffikultà fiċ-ċaqliq. Jekk tinnotta xi sintomu minn dawn, għid lit-tabib tiegħek.

- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti qabel kellek passat mediku ta' mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti b'mard tal-fwied li jinkludu epatite B jew Ċ kronika, li huma ttrattati bl-antiretrovirali, għandhom riskju oghla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistgħu ikunu fatali. Jekk għandek infezzjoni ta' l-epatite B, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra

b'attenzjoni l-aħjar trattament għalik. Jekk għandek passat mediku ta' mard tal-fwied jew infezzjoni kronika bl-epatite B, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek testijiet tad-demem biex jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied tiegħek.

- **Oqgħod attent/a għall-infezzjonijiet.** Jekk għandek infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) u għandek infezzjoni, inti tista' tiżviluppa sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni jew is-sintomi ta' infezzjoni eżistenti jistgħu imorru għall-aġar galadarba jinbeda t-trattament b'Viread. Dawn is-sintomi jistgħu jindikaw li s-sistema immuni mtejbja ta' ġismek qed tiġġieled lill-infezzjoni. Oqgħod attent/a għal sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni malli tibda tiegħu Viread. Jekk tinnota sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni, **għid lit-tabib tiegħek minnufih.**

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiegħu medicini għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġha jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatement biex tfittex it-trattament meħtieġ.

- **Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jekk għandek iktar minn 65 sena.** Viread ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom iktar minn 65 sena. Jekk għandek iktar minn 65 sena u tingħata riċetta għal Viread, it-tabib tiegħek ser jimmonitorjak b'attenzjoni.

Tfal u adolexxenti

Il-pilloli Viread 245 mg huma **adatti** għal:

- **Adolexxenti infettati bl-HIV-1 li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 35 kg u li diġà ġew ittrattati fil-passat** b'medicini oħra kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għal kollox minhabba l-iżvilupp ta' reżistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji
- **Adolexxenti infettati bl-HBV li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 35 kg.**

Il-pilloli Viread 245 mg **mhum** adatti għall-gruppi li ġejjin:

- **Mhux għal tfal infettati bl-HIV-1** (taħt it-12-il sena).
- **Mhux għal tfal infettati bl-HBV** (taħt it-12-il sena).

Għad-dożaġġ ara sezzjoni 3, *Kif għandek tiegħu Viread.*

Medicini oħra u Viread

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħhar jew tista' tiegħu xi medicini oħra.

- **Twaqqaf l-ebda medicini kontra l-HIV** li jkun tak riċetta għalihom it-tabib tiegħek meta tibda tiegħu Viread jekk għandek kemm l-HBV kif ukoll l-HIV.
- **M'għandekx tiegħu Viread** jekk diġà qed tiegħu medicini oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide. Tihux Viread flimkien ma' medicini li fihom adefovir dipivoxil (medicina li tintuża biex tittratta l-epatite B kronika).
- **Hu importanti hafna li tghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu medicini oħra li jistgħu jagħmlu hsara lill-kliewi tiegħek.**

Dawn jinkludu:

- aminoglycosides, pentamidine jew vancomycin (għal infezzjoni batterjali),
- amphotericin B (għal infezzjoni fungali),
- foscarnet, ganciclovir jew cidofovir (għal infezzjoni virali),

- interleukin-2 (għat-trattament tal-kanċer),
 - adefovir dipivoxil (għal HBV),
 - tacrolimus (għat-trażżin tas-sistema immuni),
 - mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, għas-serħan mill-uġiġh fl-għadam jew fil-muskoli).
- **Mediċini oħra li fihom didanosine (għall-infezzjoni bl-HIV):** Li tiegħu Viread ma' mediċini antivirali oħra li fihom didanosine jista' jgħolli l-livelli ta' didanosine fid-demem tiegħek u jista' jnaqqas l-għadd taċ-ċelluli CD4. F'każijiet rari, infjammazzjoni tal-frixa u aċidożi lattika (ammont żejjed ta' aċidu lattiku fid-demem), li xi kultant wasslet għall-mewt, kienu rrappurtati meta mediċini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine ttiehdu flimkien. It-tabib tiegħek ikollu jikkunsidra b'attenzjoni jekk jagħtikx trattament mħallat ta' tenofovir u didanosine.
 - **Huwa importanti wkoll li tghid lit-tabib tiegħek** jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek humiex qed jieħdu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għat-trattament tal-infezzjoni tal-Epatite C.

Viread ma' ikel u xorb

Hu Viread mal-ikel (per eżempju, ma' ikla jew ma' ikla ħafifa).

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

- **Jekk hadt Viread** waqt it-tqala, it-tabib jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demem u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom ħadet NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien ikbar mir-riskju ta' l-effetti sekondarji.
- Jekk inti omm li għandek l-HBV, u t-tarbija tiegħek ingħatat trattament biex jipprevjeni t-trażmissjoni tal-epatite B mat-twelid, għandek mnejn tkun tista' tredda' lit-tarbija tiegħek, iżda l-ewwel kellem lit-tabib tiegħek biex tikseb aktar informazzjoni.
- It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Viread jista' jikkawża sturdament. Jekk thossok stordut/a meta tiegħu Viread, **m'għandekx issuq jew jirkbu rota** jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

Viread fih lactose

Għid it-tabib tiegħek qabel ma tiegħu Viread. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiegħu dan il-prodott mediċinali.

Viread fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Viread

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija:

- **Adulti:** Pillola 1 kuljum mal-ikel (per eżempju, ikla jew ikla ħafifa).
- **Adolexxenti li ghandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 35 kg:** Pillola 1 kuljum mal-ikel (per eżempju, ma' ikla jew ma' ikla ħafifa).

Jekk ikollok xi diffikultà partikulari biex tibra', tista' tuża t-tarf ta' mgħarfa biex tfarrak il-pillola. Imbagħad hallat it-trab f' madwar 100 ml (nofs tazza) ilma, meraq tal-laring jew meraq ta' l-gheneb u ixrob immedjatement.

- **Dejjem hu d-doża rakkomandata mit-tabib tieghek.** Dan biex taċċerta ruhek li l-medicina tkun effettiva b'mod sħiħ, u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa rezistenza għat-trattament. Tibdix id-doża jekk ma jgħidlekx it-tabib tieghek biex tagħmel hekk.
- **Jekk inti adult u ghandek problemi bil-kliewi,** it-tabib tieghek jista' jagħtik parir biex tiehu Viread inqas ta' sikwit.
- Jekk għandek l-HBV, it-tabib tieghek jista' joffri li jagħmillek test tal-HIV biex jara jekk għandekx l-HBV kif ukoll l-HIV.

Irreferi għall-fuljetti ta' tagħrif ta' l-antitretrovirali l-oħra għall-gwida dwar kif tiehu dawk il-medicini.

Jekk tiehu Viread aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu pilloli żejda ta' Viread, tista' tkun f'riskju miżjud li jkollok effetti sekondarji possibbli b'din il-medicina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Ikkuntattja lit-tabib tieghek jew l-eqreb dipartiment ta' l-emergenza għal parir. Żomm il-flixxun tal-pilloli miegħek halli tkun tista' faċilment tiddeskrivi dak li tkun hadt.

Jekk tinsa tiehu Viread

Huwa importanti li ma tinsa tiehu ebda doża ta' Viread. Jekk tinsa tiehu doża, ikkalkula kemm ikun għadda żmien minn meta suppost tkun hadtha.

- **Jekk ikunu għaddew inqas minn 12-il siegħa** minn meta teħodha s-soltu, ħudha malli tkun tista', imbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha.
- **Jekk ikunu għaddew iktar minn 12-il siegħa** mill-hin li suppost tkun hadtha, tiħux id-doża li tkun qbiżt. Stenna u hu d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tirremetti inqas minn siegħa wara li tkun hadt Viread, hu pillola oħra. M'hemmx bżonn li tiehu pillola oħra jekk tirremetti iktar minn siegħa wara li tkun hadt Viread.

Jekk tieqaf tiehu Viread

Tieqafx tiehu Viread mingħajr il-parir tat-tabib tieghek. It-twaqqif tat-trattament b'Viread jista' jwassal għal tnaqqis fl-effett tat-trattament rakkomandat mit-tabib tieghek.

Jekk għandek infezzjoni bl-epatite B jew bl-HIV u epatite B flimkien (ko-infezzjoni), hu importanti ħafna li ma twaqqafx it-trattament tieghek b'Viread mingħajr qabel ma tkellem lit-tabib tieghek. Xi pazjenti kellhom testijiet tad-demmi jew sintomi li indikaw li l-epatite tagħhom marret għall-aġar wara li waqfu jieħdu Viread. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demmi għal

diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex irrakkomandat, għax dan jista' jwassal biex l-epatite tagħhom tmur għall-agħar.

- Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieqaf tiegħu Viread għal kwalunkwe raġuni, partikularment jekk tkun qed iġġarrab xi effetti sekondarji jew jekk ikollok xi marda oħra.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatement dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li tassoċja ma' infezzjoni tal-epatite B.
- Ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma terġa' tibda tiegħu l-pilloli Viread.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' hajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minhabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji possibbli: għid lit-tabib tiegħek minnufih

- **Aċidożi lattika** (aċidu lattiku eċċessiv fid-demm) hi effett sekondarju **rari** (tista' teffettwa sa 1 f'kull 1,000 pazjent) iżda serju li jista' jkun fatali. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu sinjali ta' aċidożi lattika:
 - nifs qawwi mgħaġġel,
 - theddil,
 - thossok imdardar (tqalligh), tibda tirremetti (rimettar) u uġigh fl-istonku.

→ Jekk taħseb li għandek **aċidożi lattika**, **ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih**.

Effetti sekondarji serji possibbli oħra

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- **uġigh fiż-zaqq** (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa
- ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliwi

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **rari** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 pazjent):

- infjammazzjoni tal-kliwi, **tagħmel hafna awrina u thossok bil-ghatx**
- **tibdil fl-awrina** tiegħek u **uġigh fid-dahar** ikkawżat minn problemi fil-kliwi, li jinkludu kollass tal-kliwi
- irtubija ta' l-għadam (b'**uġigh fl-għadam** u li xi kultant jirriżulta fi ksur), li tista' sseħħ minhabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliwi

- fwied li jkun fih ix-xaham

→ Jekk taħseb li għandek kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji, kellek lit-tabib tiegħek.

L-iktar effetti sekondarji komuni

L-effetti sekondarji li għejjin huma **komuni hafna** (dawn jistgħu jaffettwaw mill-inqas 10 minn kull 100 pazjent):

- dijarea, tibda tirremetti (rimettar), thossok imdardar (tqalligh), sturdament, raxx, thossok dghajjef

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-phosphate fid-demm

Effetti sekondarji possibbli ohra

L-effetti sekondarji li għejjin huma **komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 10 minn kull 100 pazjent):

- uġigh ta' ras, uġigh fl-istonku, thossok għajjen, thossok minfuħ, gass fl-istonku, telf tal-massa tal-għadam

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- problemi fil-fwied

L-effetti sekondarji li għejjin **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- kollass tal-muskoli, uġigh jew dghjufija fil-muskoli

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-potassium fid-demm
- zieda fil-kreatinina fid-demm tiegħek
- problemi fil-frixa

Il-kollass tal-muskoli, l-irtubija ta' l-għadam (b'uġigh fl-għadam u li xi kultant tirriżulta fi ksur), uġigh fil-muskoli, dghjufija fil-muskoli u tnaqqis fil-potassium jew phosphate fid-demm jistgħu jsejnhu minhabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliwi.

L-effetti sekondarji li għejjin huma **rari** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 pazjent):

- uġigh fiż-żaqq (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied
- nefha tal-wiċċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-

effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Viread

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u l-kartuna wara {JIS}. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Viread

- **Is-sustanza attiva** hi tenofovir. Kull pillola ta' Viread fiha 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate).
- **Is-sustanzi l-oħra huma** microcrystalline cellulose (E460), pregelatinised starch, croscarmellose sodium, lactose monohydrate u magnesium stearate (E572) li jiffurmaw il-qalba tal-pillola, u lactose monohydrate, hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), glycerol triacetate (E1518) u indigo carmine aluminium lake (E132) li jiffurmaw il-kisja tal-pillola. Irreferi għal sezzjoni 2 "Viread fih lactose".

Kif jidher Viread u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Viread 245 mg huma ċelesti ċar, f'forma ta' lewża, pilloli miksija b'rita, b'daq ta' 16.8 mm x 10.3 mm, imnaqqxa fuq naħa waħda b' "GILEAD" u "4331" u fuq in-naħa l-oħra b' "300". Il-pilloli miksija b'rita ta' Viread 245 mg huma pprovduti fi flixken li fihom 30 pillola. Kull flixkun fih ġel dessikant tas-silika li jrid jinżamm ġol-flixkun biex jgħin halli jipprotegi l-pilloli tiegħek. Il-ġel dessikant tas-silika jinsab f'qartas jew kontenitur separat u m'għandux jinbela'.

Id-daqsijiet tal-pakketti li għejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom 1 flixkun ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 3 flixken ta' 30 pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur:

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Il-Ġermanja

jew

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 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
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

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

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 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
Tel: + 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
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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
Tel: + 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
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Viread 33 mg/g granijiet tenofovir disoproxil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Viread u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Viread
3. Kif għandek tiehu Viread
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Viread
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

Jekk Viread ingħata b'riċetta għat-tifel/tifla tiegħek, jekk jogħġbok innota li l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett hi indirizzata għat-tifel/tifla tiegħek (f'dan il-każ, jekk jogħġbok aqra "it-tifel/tifla tiegħek" minflok "inti").

1. X'inhu Viread u għalxiex jintuża

Viread fih s-sustanza attiva, *tenofovir disoproxil*. Din is-sustanza attiva hi medicina *antiretrovirali* jew antivirali li tintuża biex tittratta l-infezzjoni tal-HIV jew tal-HBV jew it-tnejn. Tenofovir hu *impeditur tan-nukleotide reverse transcriptase*, ġeneralment magħruf bħala NRTI u jaħdem billi jinterferixxi mal-ħidma normali tal-enzimi (fl-HIV reverse transcriptase; fl-epatite B *polymerase tad-DNA*) li huma essenzjali biex il-virus jirriproduċu lilhom infushom. Fl-HIV Viread għandu dejjem jintuża ma' medicini oħrajn biex jittratta infezzjoni bl-HIV.

Viread 33 mg/g granijiet huma trattament għal infezzjoni bl-HIV (Virus ta' l-Immunodeficienza Umana). Huma adattati għal:

- **adulti**
- **tfal u adolexxenti li għandhom minn sentejn sa inqas minn 18-il sena li diġà ġew ittrattati fil-passat** b'medicini kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għal kollox minhabba l-iżvilupp ta' rezistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji.

Viread 33 mg/g granijiet huma wkoll trattament għall-epatite B kronika, infezzjoni bl-HBV (virus ta' l-epatite B). Huma adattati għal:

- **adulti**
- **tfal u adolexxenti li għandhom minn sentejn sa inqas minn 18-il sena.**

Mhux bilfors irid ikollok l-HIV biex tkun ittrattat/a b'Viread għall-HBV.

Din il-medicina ma tfejjaqx l-infezzjoni ta' HIV. Waqt li tkun qed tiehu Viread inti xorta waħda tista' tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor marbut ma' l-infezzjoni tal-HIV. Tista' wkoll tgħaddi l-HBV lill-oħrajn, u għalhekk hu important li tiehu prekawzjonijiet biex ma tinfettax nies oħrajn.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Viread

Tihux Viread

- **Jekk inti allergiku** għal tenofovir, tenofovir disoproxil, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

→ Jekk dan japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek immedjatement u tihux Viread.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Viread ma jnaqqasx ir-riskju li tgħaddi l-HBV lil haddiehor permezz ta' kuntatt sesswali jew kontaminazzjoni tad-dem. Għandek tkompli tiehu l-prekawzjonijiet biex tevita li dan isehh.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Viread.

- **Jekk inti kellek mard fil-kliewi jew jekk it-testijiet urew li hemm problemi fil-kliewi tiegħek.** Viread m'għandux jingħata lil tfal li għandhom problemi tal-kliewi fil-preżent. Qabel tibda t-trattament, it-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-dem biex jevalwa l-funzjoni tal-kliewi tiegħek. Viread jista' jaffettwa l-kliewi tiegħek waqt it-trattament. It-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-dem matul it-trattament biex jimmonitorja kif qed jaħdmu l-kliewi tiegħek. Jekk inti adult, it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tnaqqas id-doża tiegħek ta' kuljum ta' granijiet. Tnaqqas id-doża li għaliha ngħatajt ricetta hliet jekk it-tabib tiegħek ikun qallek biex tagħmel hekk.

Viread normalment ma jittexid ma' medicini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tiegħek (ara *Medicini oħra u Viread*). Jekk dan ma jkunx jista' jiġi evitat, it-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek darba f'gimgha.

- **Jekk inti tbat minn osteoporożi,** għandek passat mediku ta' ksur tal-għadam jew għandek problemi fl-għadam tiegħek.

Problemi fl-għadam (jidhru bħala wġiġ persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li xi kultant jirriżultaw fi ksur) jistgħu jsejnhu wkoll minhabba ħsara liċ-ċelluli tat-tubuli tal-kliewi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġ fl-għadam jew ksur.

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll telf tal-massa tal-għadam. L-aktar telf ta' għadam qawwi kien osservat fi studji kliniċi meta l-pazjenti ġew ittrattati b'tenofovir disoproxil flimkien ma' inibitur ta' protease msaħħa.

B'mod globali, l-effetti ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam fit-tul u r-riskju ta' ksur fil-futur f'pazjenti adulti u pedjatriċi huma incerti.

Xi pazjenti adulti bl-HIV li jkunu qed jieħdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam imsejha osteonekrozi (il-mewt tat-tessut tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-dem fl-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oghla tal-piż tal-ġisem, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi whud mill-hafna fatturi ta' riskju li wiehed jista' jiżviluppa din il-marda. Sinjali ta' osteonekrozi huma ebusija tal-ġogi, uġiġ u wegħat (speċjalment fil-ġenbejn, l-irkopptejn u l-ispallejn) u diffikultà fiċ-ċaqliq. Jekk tinnota xi sintomu minn dawn, għid lit-tabib tiegħek.

- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti qabel kellek passat mediku ta' mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti b'mard tal-fwied li jinkludu epatite B jew Ċ kronika, li huma ttrattati bl-antiretrovirali, għandhom riskju oghla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistgħu ikunu fatali. Jekk għandek infezzjoni ta' l-epatite B, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra

b'attenzjoni l-aħjar trattament għalik. Jekk għandek passat mediku ta' mard tal-fwied jew infezzjoni kronika bl-epatite B, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek testijiet tad-demem biex jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied tiegħek.

- **Oqgħod attent/a għall-infezzjonijiet.** Jekk għandek infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) u għandek infezzjoni, inti tista' tiżviluppa sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni jew is-sintomi ta' infezzjoni eżistenti jistgħu imorru għall-aġar galadarba jinbeda t-trattament b'Viread. Dawn is-sintomi jistgħu jindikaw li s-sistema immuni mtejbja ta' ġismek qed tiġġieled lill-infezzjoni. Oqgħod attent/a għal sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni malli tibda tiegħu Viread. Jekk tinnota sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni, **għid lit-tabib tiegħek minnufih.**

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiegħu medicini għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġha jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatement biex tfittex it-trattament meħtieġ.

- **Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jekk għandek iktar minn 65 sena.** Viread ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom iktar minn 65 sena. Jekk għandek iktar minn 65 sena u tingħata riċetta għal Viread, it-tabib tiegħek ser jimmonitorjak b'attenzjoni.

Tfal u adolexxenti

Viread 33 mg/g granijiet huma **adatti biss** għal:

- **tfal u adolexxenti infettati bl-HIV-1 li għandhom minn sentejn sa inqas minn 18-il sena li diġà ġew ittrattati fil-passat** b'medicini oħrajn kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għal kollox minhabba l-iżvilupp ta' reżistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji
- **tfal u adolexxenti infettati bl-HBV li għandhom minn sentejn sa inqas minn 18-il sena.**

Viread 33 mg/g granijiet **mhumix** adatti għall-gruppi li ġejjin:

- **Mhux għal tfal taht is-sentejn infettati bl-HIV-1**
- **Mhux għal tfal infettati bl-HBV (virus tal-Epatite B) taht is-sentejn.**

Għad-dożaġġ ara sezzjoni 3, *Kif għandek tiegħu Viread.*

Medicini oħra u Viread

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħhar jew tista' tiegħu xi medicini oħra.

- **Twaqqaf l-ebda medicini kontra l-HIV** li jkun tak riċetta għalihom it-tabib tiegħek meta tibda tiegħu Viread jekk għandek kemm l-HBV kif ukoll l-HIV.
- **M'għandekx tiegħu Viread** jekk diġà qed tiegħu medicini oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide. Tihux Viread flimkien ma' medicini li fihom adefovir dipivoxil (medicina li tintuża biex tittratta l-epatite B kronika).
- **Hu importanti hafna li tghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu medicini oħra li jistgħu jagħmlu hsara lill-kliwi tiegħek.**

Dawn jinkludu:

- aminoglycosides, pentamidine jew vancomycin (għal infezzjoni batterjali),
- amphotericin B (għal infezzjoni fungali),
- foscarnet, ganciclovir jew cidofovir (għal infezzjoni virali),
- interleukin-2 (għat-trattament tal-kanċer),

- adefovir dipivoxil (għal HBV),
 - tacrolimus (għat-trażżin tas-sistema immuni),
 - mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, għas-serhan mill-uġigh fl-għadam jew fil-muskoli).
- **Mediċini oħra li fihom didanosine (għall-infezzjoni bl-HIV):** Li tiegħu Viread ma' mediċini antivirali oħra li fihom didanosine jista' jgħolli l-livelli ta' didanosine fid-demm tiegħek u jista' jnaqqas l-għadd taċ-ċelluli CD4. F'każijiet rari, infjammazzjoni tal-frixa u aċidożi lattika (ammont żejjed ta' aċidu lattiku fid-demm), li xi kultant wasslet għall-mewt, kienu rrappurtati meta mediċini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine ttiehdu flimkien. It-tabib tiegħek ikollu jikkunsidra b'attenzjoni jekk jaghtikx trattament mħallat ta' tenofovir u didanosine.
 - **Huwa importanti wkoll li tghid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiegħu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għat-trattament tal-infezzjoni tal-Epatite Ċ.

Viread ma' ikel u xorb

Viread granijiet għandhom jithalltu ma' ikel artab li ma jkunx jehtieg li wiehed jomoghdu (pereżempju yoghurt, sauce tat-tuffieħ jew ikel tat-trabi). Jekk it-tahlita ta' granijiet tintmagħad, se jkollha toġhma morra ħafna.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

- **Jekk hadt Viread** waqt it-tqala, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demm u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom hadet NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien ikbar mir-riskju ta' l-effetti sekondarji.
- Jekk inti omm li għandek l-HBV, u t-tarbija tiegħek inghatat trattament biex jipprevjeni t-trażmissjoni tal-epatite B mat-twelid, għandek mnejn tkun tista' tredda' lit-tarbija tiegħek, iżda l-ewwel kellem lit-tabib tiegħek biex tikseb aktar informazzjoni.
- It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Viread jista' jikkawża sturdament. Jekk thossok stordut/a meta tiegħu Viread, **m'għandekx issuq jew jirkbu rota** jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

Viread granijiet fihom mannitol

Mannitol jista' jkollu effett lassattiv ħafif.

3. Kif għandek tiegħu Viread

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija:

- **Adulti u adolexxenti li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 35 kg:** 245 mg, ekwivalenti għal 7.5 mgħaref ta' granijiet, darba kuljum.
- **Tfal li jkollhom minn sentejn sa inqas minn 12-il sena:** Id-doża ta' kuljum fit-tfal tiddependi fuq il-piż tagħhom. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jistabbilixxi d-doża korretta ta' Viread granijiet skont il-piż tat-tifel/tifla tiegħek.

Viread granijiet għandhom jitkejl bl-imgharfa tad-dożaġġ fornuta (ara Figura A):

Kull imgharfa tad-dożaġġ mhux imburgata tipprovdi 1 g ta' granijiet li fiha 33 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate).



Figura A

- Imla l-imgharfa tad-dożaġġ sa fuq nett.
- Uża t-tarf lixx tas-sikkina nadifa sabiex tagħmel il-granijiet kullimkien indaq bil-parti ta' fuq tal-imgharfa (ara Figura B).

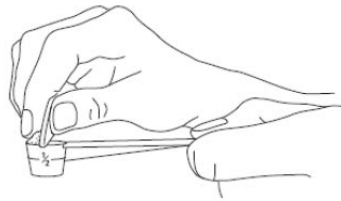


Figura B

- Għal 1/2 imgharfa:
- Imla l-imgharfa tad-dożaġġ sa "1/2 linja" mal-ġenb (ara Figura Ċ).



Figura Ċ

- Kejjel in-numru korrett ta' mgħaref mhux imburgati ta' granijiet go kontenitur.
- Trid thallat il-granijiet ma' ammont żgħir ta' ikel artab li ma jkunx jehtieg li wiehed jomoghdu, pereżempju yoghurt, sauce tat-tuffieħ jew ikel tat-trabi. Mgħarfa waħda (15 ml) ta' ikel artab għal kull mgħarfa waħda mhux imburgata ta' granijiet hi meħtieġa. Thallatx il-granijiet ma' likwidi.
- Trid tiehu l-granijiet imħallta mal-ikel immedjament.
- Hu t-tahlita kollha li tagħmel kull darba.
- **Dejjem hu d-doża rakkomandata mit-tabib tiegħek.** Dan biex taċċerta ruhek li l-medicina tkun effettiva b'mod shih, u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa rezistenza għat-trattament. Tibdilx id-doża jekk ma jgħidlekx it-tabib tiegħek biex tagħmel hekk.
- **Jekk inti adult u għandek problemi bil-kliewi,** it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tnaqqas id-doża tiegħek ta' kuljum ta' granijiet.
- Jekk għandek l-HBV, it-tabib tiegħek jista' joffri li jagħmillek test tal-HIV biex jara jekk għandekx l-HBV kif ukoll l-HIV.

Irreferi għall-fuljetti ta' tagħrif ta' l-antitretrovirali l-oħra għall-gwida dwar kif tiehu dawk il-mediċini.

Jekk tiehu Viread aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu żżejjed Viread, tista' tkun f'riskju miżjud li jkollok effetti sekondarji possibbli b'din il-mediċina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment ta' l-emergenza għal parir. Żomm il-flixkun tal-granijiet miegħek halli tkun tista' faċilment tiddekrivi dak li tkun ħadt.

Jekk tinsa tiehu Viread

Huwa importanti li ma tinsa tiehu ebda doża ta' Viread. Jekk tinsa tiehu doża, ikkalkula kemm ikun għadda żmien minn meta suppost tkun ħadtha.

- **Jekk ikunu għaddew inqas minn 12-il siegħa** minn meta tehodha s-soltu, ħudha malli tkun tista', imbagħad hu d-doża li jmiss fil-ħin regolari tagħha.
- **Jekk ikunu għaddew iktar minn 12-il siegħa** mill-ħin li suppost ħadtha, tiħux id-doża li tkun qbiżt. Stenna u hu d-doża li jmiss fil-ħin regolari tagħha. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tirremetti inqas minn siegħa wara li tkun ħadt Viread, hu doża oħra. M'hemmx bżonn li tiehu doża oħra jekk tirremetti iktar minn siegħa wara li tkun ħadt Viread.

Jekk tieqaf tiehu Viread

Tieqafx tiehu Viread mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek. It-twaqqif tat-trattament b'Viread jista' jwassal għal tnaqqis fl-effett tat-trattament rakkomandat mit-tabib tiegħek.

Jekk għandek infezzjoni bl-epatite B jew bl-HIV u epatite B flimkien (ko-infezzjoni), hu importanti ħafna li ma twaqqafx it-trattament tiegħek b'Viread mingħajr qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Xi pazjenti kellhom testijiet tad-demm jew sintomi li indikaw li l-epatite tagħhom marret għall-agħar wara li waqfu jiehdu Viread. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demm għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex irrakkomandat, għax dan jista' jwassal biex l-epatite tagħhom tmur għall-agħar.

- Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieqaf tiehu Viread għal kwalunkwe raġuni, partikularment jekk tkun qed iġġarrab xi effetti sekondarji jew jekk ikollok xi marda oħra.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatement dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li normalment inti tassocja ma' l-epatite B.
- Ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma terġa' tibda tiehu l-granijiet Viread.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mreġġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minhabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji possibbli: għid lit-tabib tiegħek minnufih

- **Aċidożi lattika** (aċidu lattiku eċċessiv fid-demm) hi effett sekondarju **rari** (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 1,000 pazjent) iżda serju li jista' jkun fatali. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu sinjali ta' aċidożi lattika:
 - nifs qawwi mgħaġġel
 - theddil
 - thossok imdardar (tqalligh), tibda tirremetti (rimettar) u uġigh fl-istonku

→ Jekk taħseb li għandek **aċidożi lattika**, **ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih**.

Effetti sekondarji serji possibbli ohra

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- **uġigh fiż-żaqq** (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa
- ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliwi

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **rari** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 pazjent):

- infjammazzjoni tal-kliwi, **tagħmel hafna awrina u thossok bil-ghatx**
- **tibdil fl-awrina** tiegħek u **uġigh fid-dahar** ikkawżat minn problemi fil-kliwi, li jinkludu kollass tal-kliwi
- irtubija ta' l-għadam (b'**uġigh fl-għadam** u li xi kultant jirriżulta fi ksur), li tista' sseħħ minhabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliwi
- **fwied li jkun fih ix-xaham**

→ Jekk taħseb li għandek kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji, **kellem lit-tabib tiegħek**.

L-iktar effetti sekondarji komuni

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni hafna** (dawn jistgħu jaffettwaw mill-inqas 10 minn kull 100 pazjent):

- dijarea, tibda tirremetti (rimettar), thossok imdardar (tqalligh), sturdament, raxx, thossok dgħajjef

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-phosphate fid-demm

Effetti sekondarji possibbli ohra

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 10 minn kull 100 pazjent):

- uġigh ta' ras, uġigh fl-istonku, thossok għajjen, thossok minfuħ, gass fl-istonku, telf tal-massa tal-għadam

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- problemi fil-fwied

L-effetti sekondarji li ġejjin **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- kollass tal-muskoli, uġiġh jew dgħjufija fil-muskoli

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-potassium fid-demem
- zieda fil-krejinina fid-demem tiegħek
- problemi fil-frixa

Il-kollass tal-muskoli, l-irtubija ta' l-għadam (b'uġiġh fl-għadam u li xi kultant tirriżulta fi ksur), uġiġh fil-muskoli, dgħjufija fil-muskoli u tnaqqis fil-potassium jew phosphate fid-demem jistgħu jseħħu minhabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliwi.

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **rari** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 pazjent):

- uġiġh fiż-żaqq (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied
- nefħa tal-wiċċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen Viread

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u l-kartuna wara {JIS}. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Viread

- **Is-sustanza attiva** hi tenofovir. Gramma wahda ta' Viread granijiet fiha 33 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate).
- **Is-sustanzi l-ohra huma** ethylcellulose (E462), hydroxypropyl cellulose (E463), mannitol (E421) u silicon dioxide (E551). Irreferi għal sezzjoni 2 "Viread granijiet fihom mannitol".

Kif jidher Viread u l-kontenut tal-pakkett

Din il-medicina tikkonsisti minn granijiet bojod miksija. Il-granijiet huma fornuti fi flixkun li jkun fih 60 g ta' granijiet u jinkludu magħhom mgħarfa tad-dożaġġ.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 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
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

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

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 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
Tel: + 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

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 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

Tel: + 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

Tel: + 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

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal tenofovir disoproxil, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

B'konsiderazzjoni tad-*data* disponibbli dwar tnaqqis fid-densità minerali tal-ghadam minn provi kliniċi, mil-letteratura, minn rapporti spontanji u b'konsiderazzjoni ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn tenofovir disoproxil u tnaqqis fid-densità minerali tal-ghadam hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkunsidra wkoll li t-twissija/prekawzjoni attwali fuq Effetti fuq l-ghadam għandha tissahhaħ aktar. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom tenofovir disoproxil għandha tiġi emendata skont dan.

Wara li eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet ġenerali tal-PRAC għar-rakkomandazzjoni.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal tenofovir disoproxil is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom tenofovir disoproxil mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.