

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viread 123 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 123 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 78 mg lactose (ως monohydrate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, λευκού χρώματος και τριγωνικού σχήματος, διαμέτρου 8,5 mm, που φέρουν στη μία τους πλευρά χαραγμένο «GSI» και στην άλλη τους πλευρά «150».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Λοίμωξη από HIV-1

Τα Viread 123 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας 6 έως < 12 ετών, που ζυγίζουν από 17 kg έως λιγότερο από 22 kg, με αντοχή σε NRTI ή τοξικότητες που αποκλείουν τη χρήση παραγόντων πρώτης γραμμής.

Η επιλογή του Viread για τη αγωγή ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 οι οποίοι έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία πρέπει να βασίζεται στην ατομική δοκιμή αντοχής ή/και στο ιστορικό θεραπείας κάθε ασθενούς.

Λοίμωξη ηπατίτιδας B

Τα Viread 123 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών, που ζυγίζουν από 17 kg έως λιγότερο από 22 kg, με:

- αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και ενδείξεις ενεργής νόσου του ανοσοποιητικού, δηλ. ενεργή ιική αντιγραφή και επιμένοντα αυξημένα επίπεδα ALT ορού, ή ιστολογικές ενδείξεις μέτριας έως σοβαρής φλεγμονής και/ή ίνωσης. Αναφορικά με την απόφαση έναρξης της θεραπείας στους παιδιατρικούς ασθενείς, βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή πρέπει να χορηγηθεί από γιατρό εξειδικευμένο στη θεραπεία HIV λοιμώξεων και/ή τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B.

Δοσολογία

HIV-1 και χρόνια ηπατίτιδα Β

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1 και της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών, που ζυγίζουν 17 kg έως < 22 kg, οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, είναι ένα δισκίο των 123 mg μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενο από του στόματος μαζί με την τροφή.

Παρακαλούμε ανατρέξτε στις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα Viread 163 mg και 204 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV-1 και της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας 6 έως < 12 ετών, που ζυγίζουν 22 kg έως < 28 kg και 28 kg έως < 35 kg, αντίστοιχα.

Το Viread είναι επίσης διαθέσιμο ως 33 mg/g κόκκοι για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1 και της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως < 12 ετών, που ζυγίζουν < 17 kg ή οι οποίοι δεν είναι ικανοί να καταπιούν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Viread 33 mg/g κόκκοι.

Η απόφαση για τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών θα πρέπει να βασίζεται στην προσεκτική εξέταση των εξατομικευμένων αναγκών του ασθενούς και με αναφορά στις τρέχουσες παιδιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της τιμής των αρχικών ιστολογικών πληροφοριών. Τα οφέλη της μακροχρόνιας ιολογικής καταστολής με τη συνέχιση της θεραπείας πρέπει να σταθμίζονται έναντι του κινδύνου της παρατεταμένης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης ανθεκτικού ιού ηπατίτιδας Β και της αβεβαιότητας σχετικά με τον μακροχρόνιο αντίκτυπο της οστικής και νεφρικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ALT ορού θα πρέπει να είναι σταθερά αυξημένη για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών με αντιροπούμενη ηπατική νόσο λόγω HBeAg θετικής χρόνιας ηπατίτιδας Β, και για τουλάχιστον 12 μήνες στους ασθενείς με HBeAg αρνητική νόσο.

Διάρκεια της θεραπείας σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας είναι άγνωστη. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας ως εξής:

- Στους HBeAg θετικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 12 μήνες αφού επιβεβαιωθεί η HBe ορομετατροπή (HBeAg αρνητικοποίηση και HBV DNA αρνητικοποίηση με αντι-HBe ανίχνευση σε δύο διαδοχικά δείγματα ορού με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 3-6 μηνών) ή μέχρι την HBs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξουν ενδείξεις για απώλεια αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Τα επίπεδα ALT και HBV DNA ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά από τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση οποιασδήποτε όψιμης ιολογικής υποτροπής.
- Στους HBeAg αρνητικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την HBs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξουν ενδείξεις για απώλεια αποτελεσματικότητας. Μπορεί να εξεταστεί, επίσης, το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας μετά από την επίτευξη σταθερής ιολογικής καταστολής (δηλ. για τουλάχιστον 3 έτη) αρκεί τα επίπεδα ALT και HBV DNA να παρακολουθούνται τακτικά μετά από τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση τυχόν όψιμης ιολογικής υποτροπής. Σε περίπτωση παρατεταμένης θεραπείας για περισσότερο από 2 έτη, συνιστάται τακτική επαναξιολόγηση για να επιβεβαιωθεί ότι η συνέχιση της επιλεγμένης θεραπείας παραμένει κατάλληλη για τον ασθενή.

Δόση που παραλείφθηκε

Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Viread εντός 12 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Viread μαζί με τροφή όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό του δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του

Viread για περισσότερο από 12 ώρες και πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη του Viread, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό αφού περάσει περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του Viread, δεν χρειάζεται να πάρει άλλη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αν τα Viread 123 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διακοπούν σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ένδειξη έξαρσης της ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 ή σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα Viread 123 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να λαμβάνονται μία φορά την ημέρα, από του στόματος μαζί με την τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Δοκιμασία αντισωμάτων HIV πρέπει να παρέχεται σε όλους τους ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με tenofovir disoproxil (βλ. παρακάτω *Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV-1 και ηπατίτιδα Β*).

Ηπατίτιδα Β

Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι το tenofovir disoproxil δεν έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV σε άλλους μέσω σεξουαλικής επαφής ή μόλυνσης μέσω του αίματος. Θα πρέπει να εξακολουθήσουν να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις.

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

- Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide.
- Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipiroxil.
- Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανασίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Θεραπεία τριπλού συνδυασμού με νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια

Έχουν υπάρξει αναφορές με υψηλό ποσοστό ιολογικής αποτυχίας και ανάπτυξης αντοχής σε πρώιμο στάδιο σε ασθενείς με HIV, όταν το tenofovir disoproxil συνδυάστηκε με λαμβουδίνη και abacavir, όπως επίσης και με λαμβουδίνη και διδανασίνη ως θεραπευτικό σχήμα εφ' άπαξ ημερησίως.

Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά στον ενήλικο πληθυσμό

Επιδράσεις στους νεφρούς

Το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Νεφρική έκπτωση, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη, υποφωσφαταιμία και κεντρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi), έχουν αναφερθεί στην κλινική πράξη με τη χρήση του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.8).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική ασφάλεια για το tenofovir έχει μελετηθεί μόνο σε πολύ μικρό βαθμό σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min).

Επιδράσεις στα οστά

Οστικές διαταραχές, όπως οστεομαλακία, οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν ως επίμονο ή επιδεινούμενο οστικό άλγος και, σπάνια, να συντελέσουν σε κατάγματα, ενδεχομένως να συνδέονται με επαγόμενη από το tenofovir disoproxil εγγύς νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Μειώσεις της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) έχουν παρατηρηθεί με το tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας έως και 144 εβδομάδων σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV ή τον ιό HBV (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Αυτές οι μειώσεις της ΟΠ γενικά βελτιώθηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tenofovir disoproxil ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης.

Γενικά, λαμβανομένων υπόψη των οστικών διαταραχών που συνδέονται με το tenofovir disoproxil και των περιορισμένων μακροπρόθεσμων δεδομένων για την επίδραση του tenofovir disoproxil στην υγεία των οστών και στον κίνδυνο καταγμάτων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση ή με ιστορικό καταγμάτων των οστών.

Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης οστικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη επιστημονική συμβουλή.

Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά στον παιδιατρικό πληθυσμό

Υπάρχουν αβεβαιότητες σε σχέση με τις μακροχρόνιες επιδράσεις της οστικής και της νεφρικής τοξικότητας. Επιπλέον, η αναστρεψιμότητα της νεφρικής τοξικότητας δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί πλήρως. Συνεπώς, συνιστάται μια διεπιστημονική προσέγγιση για την επαρκή εκτίμηση κατά περίπτωση της ισορροπίας οφελών/κινδύνων της θεραπείας, την απόφαση της κατάλληλης παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της απόφασης για την απόσυρση της θεραπείας) και την εξέταση της ανάγκης για συμπλήρωση.

Επιδράσεις στους νεφρούς

Έχουν αναφερθεί νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμβατές με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας 2 έως < 12 ετών, στην κλινική μελέτη GS-US-104-0352 (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Νεφρική παρακολούθηση

Συνιστάται η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης και φώσφορος ορού) σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με tenofovir disoproxil όπως επίσης και η παρακολούθησή της μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες αγωγής, μετά από τρεις μήνες αγωγής και στη συνέχεια κάθε τρεις έως έξι μήνες σε ασθενείς χωρίς νεφρικούς παράγοντες κινδύνου. Για ασθενείς σε κίνδυνο για νεφρική δυσλειτουργία, απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Νεφρική διαχείριση

Αν ο φώσφορος ορού επιβεβαιωθεί ότι είναι < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) σε κάθε παιδιατρικό ασθενή που λαμβάνει tenofovir disoproxil, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να επανεξεταστεί εντός μιας

εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριπάθεια). Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης νεφρικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η συμβουλή νεφρολόγου προκειμένου να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil. Η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωρισθεί κάποια άλλη αιτία.

Συγχορήγηση και κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας

Η χρήση του tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φוסκαρνέτη, γκανσυκλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη-2). Αν η ταυτόχρονη χορήγηση του tenofovir disoproxil με νεφροτοξικές ουσίες είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία.

Περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά την έναρξη υψηλής δόσης ή πολλαπλών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil και με παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν το tenofovir disoproxil συγχορηγείται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

Υψηλότερος κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με αναστολέα πρωτεάσης ενισχυμένο με ritonavir ή cobicistat. Απαιτείται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου, η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Το tenofovir disoproxil δεν έχει κλινικά αξιολογηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία εκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό, συμπεριλαμβανομένων των μεταφεροσών πρωτεϊνών *human organic anion transporter* (hOAT) 1 και 3 ή MRP 4 (π.χ. cidofovir, ένα γνωστό νεφροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν). Αυτές οι νεφρικές μεταφερούσες πρωτεΐνες ενδέχεται να είναι υπεύθυνες για τη σωληναριακή έκκριση και εν μέρει, τη νεφρική απέκκριση του tenofovir και του cidofovir. Συνεπώς, η φαρμακοκινητική αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία εκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό συμπεριλαμβανομένων των μεταφεροσών πρωτεϊνών hOAT 1 και 3 ή MRP 4, μπορεί να μεταβληθεί αν χορηγηθούν ταυτόχρονα. Εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο, δεν ενδείκνυται η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απεκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό, αλλά αν είναι αναπόφευκτο, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Το tenofovir disoproxil δεν πρέπει να χορηγηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και πρέπει να διακοπεί σε παιδιατρικούς ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil.

Επιδράσεις στα οστά

Το Viread μπορεί να προκαλέσει μείωση της ΟΠ. Δεν υπάρχει βεβαιότητα ως προς τις επιδράσεις των σχετιζόμενων με το tenofovir disoproxil μεταβολών της ΟΠ στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον κίνδυνο μελλοντικών καταγμάτων (βλ. παράγραφο 5.1).

Επί ανίχνευσης ή υπόνοιας οστικών διαταραχών στους παιδιατρικούς ασθενείς, πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη επιστημονική συμβουλή ενδοκρινολόγου ή/και νεφρολόγου.

Ηπατική νόσος

Το tenofovir και το tenofovir disoproxil δεν μεταβολίζονται από τα ηπατικά ένζυμα. Μια φαρμακοκινητική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική φαρμακοκινητική μεταβολή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Εξάρσεις ηπατίτιδας

Εξάρσεις κατά τη θεραπεία: Αυθόρμητες εξάρσεις στη χρόνια ηπατίτιδα Β είναι σχετικά συχνές και χαρακτηρίζονται από παροδικές αυξήσεις στην ALT ορού. Μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας, η ALT ορού μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με αντιροπούμενη ηπατική νόσο, αυτές οι αυξήσεις στην ALT ορού γενικά δεν συνοδεύονται από αύξηση στις συγκεντρώσεις χολερυθρίνης ορού ή στην έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης. Οι ασθενείς με κίρρωση μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης μετά από μια έξαρση της ηπατίτιδας και συνεπώς, πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εξάρσεις μετά τη διακοπή της θεραπείας: Οξεία έξαρση της ηπατίτιδας αναφέρθηκε επίσης σε ασθενείς που είχαν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα Β. Οι εξάρσεις μετά τη θεραπεία συνήθως σχετίζονται με αύξηση του HBV DNA και στην πλειοψηφία τους φαίνεται ότι είναι αυτοπεριοριζόμενες. Εν τούτοις, έχουν αναφερθεί σοβαρές εξάρσεις, συμπεριλαμβανομένων και θανάτων. Η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε επαναλαμβανόμενα διαστήματα με κλινικό και εργαστηριακό επακόλουθο έλεγχο για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Εάν χρειάζεται, μπορεί να δικαιολογείται η συνέχιση της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της θεραπείας, εφόσον η έξαρση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

Οι ηπατικές εξάρσεις είναι ιδιαίτερες σοβαρές και ορισμένες φορές μοιραίες σε ασθενείς με μη αντιροπούμενη ηπατική νόσο.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από ηπατίτιδα C ή D: Δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του tenofovir σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C ή D.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV-1 και ηπατίτιδα Β: Λόγω του κινδύνου ανάπτυξης ανοχής του HIV, το tenofovir disoproxil πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως μέρος μιας κατάλληλης συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τους ιούς HIV/HBV. Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART) και πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε αυτή την κατηγορία των ασθενών, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή ή η οριστική παύση της θεραπείας. Εν τούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι αυξήσεις στην ALT μπορεί να αποτελούν μέρος της κάθαρσης HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir, βλ. παραπάνω *Εξάρσεις ηπατίτιδας*.

Χρήση με συγκεκριμένους αντιικούς παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C

Έχει διαπιστωθεί ότι η συγχορήγηση tenofovir disoproxil με ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir αυξάνει τις συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα, ειδικότερα στην περίπτωση που χρησιμοποιείται μαζί με κάποια αγωγή για τον HIV που περιέχει tenofovir disoproxil και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ritonavir ή cobicistat). Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil στο πλαίσιο της παρουσίας ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και κάποιου φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι και τα πιθανά οφέλη που σχετίζονται με τη συγχορήγηση ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir με tenofovir disoproxil όταν δίνονται σε συνδυασμό με κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV (π.χ. atazanavir ή darunavir), ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ταυτόχρονα με tenofovir disoproxil και κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/και μετά τη γέννηση σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα· οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες ή/και εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης, κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV ή/και μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Εκδοχα

Τα Viread 123 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Με βάση τα αποτελέσματα *in vitro* πειραμάτων και τη γνωστή οδό απέκκρισης του tenofovir, η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων του tenofovir με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, με τη μεσολάβηση του CYP450, είναι μικρή.

Η συγχορήγηση δεν συνιστάται

Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide.

Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipivoxil.

Διδανοσίνη

Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τη νεφρική οδό

Εφόσον το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με φαρμακευτικά προϊόντα που ελαττώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται για ενεργό σωληναριακή απέκκριση μέσω των μεταφεροσών πρωτεϊνών hOAT 1, hOAT 3 ή MRP 4 (π.χ. cidofovir) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir ή/και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό.

Η χρήση του tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φוסκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένου ότι το tacrolimus μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, συνιστάται στενή παρακολούθηση, όταν συγχορηγείται με tenofovir disoproxil.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του tenofovir disoproxil και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔»), δύο φορές ημερησίως ως «b.i.d.» και μία φορά ημερησίως ως «q.d.»).

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του tenofovir disoproxil και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
ANTI-ΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντιρετροϊκά		
Αναστολείς πρωτεασών		
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%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Καμία σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Καμία σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με 245 mg tenofovir disoproxil
NRTIs		
Διδανοσίνη	Η συγχρόνηση tenofovir disoproxil με διδανοσίνη οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη.	<p>Η συγχρόνηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).</p> <p>Η αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε θανατηφόρες. Η συγχρόνηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξαιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δόση 250 mg διδανοσίνης συγχρονιζόμενη με θεραπεία tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.</p>
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Το tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχρονιζείται με adefovir dipivoxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Αντικοί παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C _{max} : ↑ 68% C _{min} : ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : 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%	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir και atazanavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με ledipasvir/sofosbuvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με ledipasvir/sofosbuvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και atazanavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και lopinavir/ritonavir, δύνανται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Η συγχρόνηση sofosbuvir/velpatasvir και efavirenz αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του velpatasvir στο πλάσμα. Η συγχρόνηση sofosbuvir/velpatasvir με θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν efavirenz δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και darunavir/ritonavir, δύνανται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg 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-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

¹ Δεδομένα που προκύπτουν από τη χορήγηση δόσης ταυτόχρονα με ledipasvir/sofosbuvir. Η κλιμακωτή χορήγηση (με διαφορά 12 ωρών) έδωσε παρόμοια αποτελέσματα.

² Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης του sofosbuvir.

³ Μελέτη που πραγματοποιήθηκε με επιπλέον voxilaprevir 100 mg ώστε να επιτευχθούν οι εκθέσεις του voxilaprevir που αναμένονται σε ασθενείς με λοίμωξη HCV.

Μελέτες που διενεργήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το tenofovir disoproxil συγχορηγήθηκε με emtricitabine, λαμβουδίνη, ινδιναβίρη, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ενισχυμένου με ritonavir), μεθαδόνη, ribavirin, rifampicin, tacrolimus ή το ορμονικό αντισυλληπτικό norgestimate/ethinyl oestradiol.

Το tenofovir disoproxil πρέπει να λαμβάνεται με την τροφή, καθώς η τροφή αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του tenofovir (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα από μεγάλο αριθμό εγκύων γυναικών (περισσότερες από 1.000 περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβryo/νεογνό σχετιζόμενης με το tenofovir disoproxil. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση του tenofovir disoproxil θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν αυτή κρίνεται απαραίτητη.

Στη βιβλιογραφία, η έκθεση στο tenofovir disoproxil κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης έχει καταδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV από τη μητέρα στο βρέφος εάν το tenofovir disoproxil χορηγηθεί στη μητέρα, επιπρόσθετα της χορήγησης ανοσοσφαιρίνης κατά της ηπατίτιδας B και εμβολίου κατά της ηπατίτιδας B στα βρέφη.

Σε τρεις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, συνολικά 327 έγκυες γυναίκες με χρόνια HBV λοίμωξη έλαβαν tenofovir disoproxil (245 mg) μία φορά την ημέρα από την 28η έως την 32η εβδομάδα κύησης έως και 1 με 2 μήνες μετά τον τοκετό. Οι γυναίκες και τα βρέφη παρακολουθούνταν για έως 12 μήνες μετά τον τοκετό. Δεν προέκυψε κανένα σήμα ασφάλειας από αυτά τα δεδομένα.

Θηλασμός

Ως γενικός κανόνας, εάν το νεογνό λάβει επαρκή προληπτική αγωγή για ηπατίτιδα Β κατά τον τοκετό, μια μητέρα με ηπατίτιδα Β μπορεί να θηλάσει το βρέφος της.

Το tenofovir απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε πολύ χαμηλά επίπεδα και η έκθεση των βρεφών μέσω του μητρικού γάλακτος θεωρείται αμελητέα. Αν και τα μακροπρόθεσμα δεδομένα είναι περιορισμένα, δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα βρέφη και οι μητέρες με HBV λοίμωξη που χρησιμοποιούν tenofovir disoproxil μπορούν να θηλάσουν.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι μητέρες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γονιμότητα

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις του tenofovir disoproxil στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις του tenofovir disoproxil στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι αναφέρθηκε ζάλη κατά τη θεραπεία με tenofovir disoproxil.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

HIV-1 και ηπατίτιδα Β: Σε ασθενείς που λαμβάνουν tenofovir disoproxil, έχουν αναφερθεί σπάνια συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας, νεφρική έκπτωση και όχι συχνά συμβάντα κεντρικής σωληναριοπάθειας (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) που μερικές φορές οδηγούν σε οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα). Συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας για ασθενείς που λαμβάνουν Viread (βλ. παράγραφο 4.4).

HIV-1: Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες ως αποτέλεσμα της θεραπείας με το tenofovir disoproxil, σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες. Αυτές οι αντιδράσεις κυμαίνονται συνήθως από ήπια έως μέτρια γαστρεντερικά συμβάντα. Περίπου το 1% των ενηλίκων ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το tenofovir disoproxil διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των γαστρεντερικών συμβάντων.

Ηπατίτιδα Β: Περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες ως αποτέλεσμα της θεραπείας με το tenofovir disoproxil, οι περισσότερες από τις οποίες είναι ήπιες. Σε κλινικές μελέτες ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HBV, η πιο συχνά εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στο tenofovir disoproxil ήταν η ναυτία (5,4%).

Οξεία έξαρση της ηπατίτιδας αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν τη θεραπεία καθώς και σε ασθενείς που είχαν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα Β (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στο tenofovir disoproxil βασίζεται σε δεδομένα από κλινικές μελέτες και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Κλινικές μελέτες HIV-1: Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δεδομένα κλινικών μελετών HIV-1 βασίζεται στην εμπειρία από δύο μελέτες σε 653 ενήλικες ασθενείς που είχαν δεχθεί αγωγή στο παρελθόν, έλαβαν tenofovir disoproxil (n = 443) ή εικονικό φάρμακο (n = 210) σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για 24 εβδομάδες και επίσης σε μία διπλή τυφλή συγκριτική ελεγχόμενη μελέτη στην οποία 600 πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες ασθενείς έλαβαν

αγωγή με tenofovir disoproxil 245 mg (n = 299) ή σταβουδίνη (n = 301) σε συνδυασμό με λαμβουδίνη ή εφραβιρένζη για 144 εβδομάδες.

Κλινικές μελέτες ηπατίτιδας Β: Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δεδομένα κλινικών μελετών HBV βασίζεται κυρίως στην εμπειρία από δύο διπλά τυφλές συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες, στις οποίες 641 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg καθημερινά (n = 426) ή adefovir dipivoxil 10 mg καθημερινά (n = 215) για 48 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη συνεχιζόμενη θεραπεία για 384 εβδομάδες ήταν συμβατές με το προφίλ ασφαλείας του tenofovir disoproxil. Μετά από μια αρχική μείωση περίπου -4,9 ml/min (με χρήση της εξίσωσης Cockcroft Gault) ή -3,9 ml/min/1,73 m² (με χρήση της εξίσωσης τροποποίησης της διαίτας στη νεφρική νόσο [MDRD]) μετά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας, ο ρυθμός της ετήσιας μείωσης μετά την έναρξη της θεραπείας της νεφρικής λειτουργίας που αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν -1,41 ml/min ανά έτος (με χρήση της εξίσωσης Cockcroft Gault) και -0,74 ml/min/1,73 m² ανά έτος (με χρήση της εξίσωσης MDRD).

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο: Το προφίλ ασφαλείας του tenofovir disoproxil σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο αξιολογήθηκε σε μία διπλά τυφλή, ενεργά ελεγχόμενη μελέτη (GS-US-174-0108) στην οποία οι ενήλικες ασθενείς έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 45) ή emtricitabine συν tenofovir disoproxil (n = 45) ή entecavir (n = 22) για 48 εβδομάδες.

Στο σκέλος της θεραπείας με tenofovir disoproxil, 7% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας, 9% των ασθενών παρουσίασαν επιβεβαιωμένη αύξηση στη κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή επιβεβαιωμένο φώσφορο ορού < 2 mg/dl μέχρι την 48η εβδομάδα. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του συνδυασμού του σκέλους που περιείχε tenofovir και του σκέλους που περιείχε entecavir. Μετά από 168 εβδομάδες, 16% (7/45) της ομάδας του tenofovir disoproxil, 4% (2/45) της ομάδας της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 14% (3/22) της ομάδας του entecavir παρουσίασαν αποτυχία ανεκτικότητας. Δέκα τρία τοις εκατό (6/45) της ομάδας του tenofovir disoproxil, 13% (6/45) της ομάδας της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 9% (2/22) της ομάδας του entecavir είχαν επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή επιβεβαιωμένο φώσφορο ορού < 2 mg/dl.

Κατά την 168η εβδομάδα, σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, το ποσοστό θανάτου ήταν 13% (6/45) στην ομάδα του tenofovir disoproxil, 11% (5/45) στην ομάδα της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 14% (3/22) στην ομάδα του entecavir. Το ποσοστό ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ήταν 18% (8/45) στην ομάδα του tenofovir disoproxil, 7% (3/45) στην ομάδα της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 9% (2/22) στην ομάδα του entecavir.

Οι ασθενείς με υψηλό βαθμό CPT κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν πιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με αντοχή στη λαμβουδίνη: Δεν αναγνωρίστηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες στο tenofovir disoproxil από μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (GS-US-174 0121) στην οποία 280 ασθενείς με αντοχή στη λαμβουδίνη έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 141) ή emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 139) για 240 εβδομάδες.

Παρακάτω παρουσιάζονται ανά σύστημα, κατηγορία οργάνου και συχνότητα οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται (τουλάχιστον πιθανολογείται) να συσχετίζονται με τη θεραπεία. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Πίνακας 2: Συνοπτική περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil βάσει των κλινικών μελετών και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία

Συχνότητα	Tenofovir disoproxil
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	
Πολύ συχνές:	υποφωσφαταιμία ¹
Όχι συχνές:	υποκαλιαιμία ¹
Σπάνιες:	γαλακτική οξέωση
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές:	ζάλη
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	
Πολύ συχνές:	διάρροια, εμετός, ναυτία
Συχνές:	μετεωρισμός
Όχι συχνές:	παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	
Συχνές:	αυξημένες αμινοτρανφεράσες
Σπάνιες:	ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Πολύ συχνές:	εξάνθημα
Σπάνιες:	αγγειοίδημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	
Συχνές:	μειωμένη οστική πυκνότητα ³
Όχι συχνές:	ραβδομύλωση ¹ , μυϊκή αδυναμία ¹
Σπάνιες:	οστεομαλακία (που εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) ^{1,2} , μυοπάθεια ¹
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	
Όχι συχνές:	αυξημένη κρεατινίνη, κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi)
Σπάνιες:	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, οξεία σωληναριακή νέκρωση, νεφρίτις (συμπεριλαμβανομένης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας) ² , νεφρογενής άποιος διαβήτης
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Πολύ συχνές:	καταβολή

¹ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιώδως συσχετιζόμενη με το tenofovir disoproxil στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.

² Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή στο διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης στο tenofovir disoproxil. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκτεθεί στο tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και το διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης (n = 7,319).

³ Η συχνότητα αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας εκτιμήθηκε βάσει δεδομένων ασφάλειας που προέκυψαν από διαφορετικές κλινικές μελέτες με το TDF σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV. Βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

HIV-1 και ηπατίτιδα Β:

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς το Viread μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη συνιστάται η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 *Περίληψη του προφίλ ασφάλειας*). Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (όπως ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη, προχωρημένη λοίμωξη HIV, ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα) έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλιπή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαλακτική οξέωση

Έχουν αναφερθεί περιστατικά γαλακτικής οξέωσης με το tenofovir disoproxil ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά. Οι ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης, όπως ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν γαλακτική οξέωση έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρή γαλακτική οξέωση

κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων εκβάσεων.

HIV-1:

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4)

Σύνδρομο επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε λοιμώξεις από ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατίτιδα Β:

Εξάρσεις ηπατίτιδας κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Σε μελέτες με πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσίδια ασθενείς, αυξήσεις στην ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας >10 φορές το ΑΦΟ (Ανώτατο Φυσιολογικό Όριο) και >2 φορές την τιμή κατά την έναρξη εμφανίστηκαν στο 2,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με tenofovir disoproxil. Οι αυξήσεις στην ALT είχαν διάμεσο χρόνο μέχρι την έναρξη 8 εβδομάδες, επιλύθηκαν με τη συνέχιση της θεραπείας και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, συσχετίστηκαν με $\geq 2 \log_{10}$ αντίγραφα/ml μείωση στο ιικό φορτίο που προηγήθηκε ή συνέπεσε με την αύξηση της ALT. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξάρσεις ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV, παρουσιάστηκαν κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις εξάρσεων ηπατίτιδας, μετά τη διακοπή της θεραπείας για τον ιό HBV (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες (μελέτες GS-US-104-0321 και GS-US-104-0352) σε 184 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 έως < 18 ετών) που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 93) ή εικονικό φάρμακο/ενεργό συγκριτικό παράγοντα (n = 91) σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες για 48 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του tenofovir disoproxil στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 *Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών* και 5.1).

Μειώσεις της ΟΠ έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε εφήβους που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που έλαβαν tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε παιδιά που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που άλλαξαν σε tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που παρέμειναν στην αγωγή τους που περιείχε σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 8 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς (9,0%) που εκτέθηκαν στο tenofovir disoproxil (διάμεση έκθεση στο tenofovir disoproxil 331 εβδομάδες) διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πέντε ασθενείς (5,6%) είχαν εργαστηριακά

ευρήματα που ήταν κλινικά συμβατά με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, 4 εκ των οποίων διέκοψαν τη θεραπεία με το tenofovir disoproxil. Επτά ασθενείς είχαν τιμές υπολογιζόμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) μεταξύ 70 και 90 ml/min/1,73 m². Μεταξύ αυτών, 3 ασθενείς εμφάνισαν κλινικά σημαντική μείωση στον υπολογιζόμενο GFR η οποία βελτιώθηκε μετά τη διακοπή του tenofovir disoproxil.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη (μελέτη GS-US-174-0115) σε 106 εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως <18 ετών) με χρόνια ηπατίτιδα Β, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) ή εικονικό φάρμακο (n = 54) για 72 εβδομάδες και στην τυχαιοποιημένη μελέτη (μελέτη GS-US-174-0144) σε 89 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (ηλικίας 2 έως <12 ετών) που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n=60) ή εικονικό φάρμακο (n = 29) για 48 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του tenofovir disoproxil στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 *Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών* και 5.1).

Μειώσεις της ΟΠ έχουν παρατηρηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <18 ετών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HBV. Οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που έλαβαν tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Εξάρσεις ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HBV, έχει παρουσιαστεί κλινική και εργαστηριακή απόδειξη της ηπατίτιδας μετά τη διακοπή του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.3) και πρέπει να εφαρμοστεί η συνήθης υποστηρικτική θεραπεία, όπως απαιτείται.

Θεραπεία

Το tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Η διάμεση κάθαρση του tenofovir με αιμοκάθαρση είναι 134 ml/min. Δεν είναι γνωστό εάν το tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικό για συστηματική χρήση, νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05AF07

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το tenofovir disoproxil fumarate είναι το φουμαρικό άλας του προφαρμάκου tenofovir disoproxil. Το tenofovir disoproxil απορροφάται και μετατρέπεται στην ενεργή ουσία tenofovir, η οποία είναι ένα ανάλογο μονοφωσφορικού νουκλεοσιδίου (νουκλεοτίδιο). Στη συνέχεια, το tenofovir μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη tenofovir diphosphate, ένα υποχρεωτικό τερματιστή αλυσίδας, από κυτταρικά ένζυμα συνεχούς έκφρασης. Το tenofovir diphosphate εμφανίζει ενδοκυτταρικό χρόνο ημιζωής 10 ωρών σε ενεργοποιημένα μονοπύρνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) και 50 ωρών σε εν ηρεμία μονοπύρνα κύτταρα. Το tenofovir diphosphate αναστέλλει την ανάστροφη μεταγραφάση HIV-1 και την πολυμεράση HBV με άμεσο ανταγωνισμό δέσμησης στο φυσικό δεσοξυριβονουκλεοτίδιο-υπόστρωμα, καθώς και με τερματισμό της αλυσίδας του DNA μετά την ενσωμάτωση στο DNA. Το tenofovir diphosphate είναι ασθενής αναστολέας των κυτταρικών πολυμερασών α , β και γ . Σε συγκεντρώσεις μέχρι 300 $\mu\text{mol/l}$, επίσης δεν έχει διαπιστωθεί επίδραση του tenofovir στη σύνθεση του μιτοχondριακού DNA ή στην παραγωγή γαλακτικού οξέος, σε δοκιμασίες *in vitro*.

Δεδομένα σχετικά με τον HIV

HIV αντι-ικκή δράση in vitro: Η συγκέντρωση του tenofovir που απαιτείται για 50% αναστολή (EC_{50}) του αρχέγονου εργαστηριακού στελέχους HIV-1_{IIIIB} είναι 1-6 $\mu\text{mol/l}$ σε λεμφοειδείς κυτταρικές γραμμές και 1,1 $\mu\text{mol/l}$ ενάντια σε πρωτογενείς απομονωμένους ιούς HIV-1 του υποτύπου B σε PBMCs. Επίσης, το tenofovir είναι ενεργό ενάντια στους υποτύπους A, C, D, E, F, G και O και ενάντια στον HIV_{BaL} σε πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα. Το tenofovir εμφανίζεται δραστικό *in vitro* ενάντια στον HIV-2, με EC_{50} ίση με 4,9 $\mu\text{mol/l}$ σε κύτταρα MT-4.

Αντοχή: Έχουν επιλεγεί *in vitro* και σε ορισμένους ασθενείς στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο tenofovir και μια K65R μετάλλαξη στην ανάστροφη μεταγραφάση (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια). Το tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς υπό προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή με στελέχη που περιλαμβάνουν την K65R μετάλλαξη (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, μια K70E υποκατάσταση στην ανάστροφη μεταγραφάση του HIV-1 έχει επιλεγεί από το tenofovir και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία χαμηλού επιπέδου στο tenofovir.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί θεραπεία αξιολόγησαν την αντι-HIV δράση του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι στελεχών του HIV-1 με αντοχή στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ασθενείς με HIV που εκφράζει 3 ή περισσότερες μεταλλάξεις που συσχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης (TAMs) και περιλαμβάνουν, είτε την M41L είτε την L210W μετάλλαξη της ανάστροφης μεταγραφάσης, επέδειξαν μειωμένη ανταπόκριση στην αγωγή με tenofovir disoproxil 245 mg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε ενήλικες ασθενείς που έχουν ήδη δεχθεί αγωγή και πρωτοθεραπευόμενους με HIV-1 λοίμωξη έχει αποδειχθεί σε μελέτες διάρκειας 48 εβδομάδων και 144 εβδομάδων, αντίστοιχα.

Στη μελέτη GS-99-907 χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο ή το tenofovir disoproxil 245 mg σε 550 ενήλικες ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί αγωγή για 24 εβδομάδες. Κατά την έναρξη της δοκιμής ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4 ήταν 427 κύτταρα/ mm^3 , η μέση τιμή HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 3,4 \log_{10} αντίγραφα/ml (το 78% των ασθενών είχε ιικό φορτίο < 5.000 αντίγραφα/ml) και η μέση διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας HIV ήταν 5,4 χρόνια. Η γονοτυπική ανάλυση των απομονωμένων ιών HIV κατά την έναρξη από 253 ασθενείς έδειξε ότι το 94% των ασθενών παρουσίασε ανθεκτικές μεταλλάξεις HIV-1 που σχετίζονταν με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, το 58% παρουσίασε μεταλλάξεις που σχετίζονταν με πρωτεασικούς

αναστολείς και το 48% παρουσίασε μεταλλάξεις που σχετίζονταν με μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Κατά την 24^η εβδομάδα, η μέση, χρονικά σταθμισμένη μεταβολή από την τιμή κατά την έναρξη όσον αφορά τα HIV-1 RNA επίπεδα στο πλάσμα (DAVG₂₄) ήταν -0,03 log₁₀ αντίγραφα/ml και -0,61 log₁₀ αντίγραφα/ml για τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και του tenofovir disoproxil 245 mg (p < 0,0001). Κατά την 24^η εβδομάδα, παρατηρήθηκε μια σημαντική στατιστική διαφορά, υπέρ της αγωγής με το tenofovir disoproxil 245 mg, στη μέση, χρονικά σταθμισμένη μεταβολή (DAVG₂₄) του αριθμού κυττάρων CD4 από την έναρξη (+13 κύτταρα/mm³ για την ομάδα του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι -11 κυττάρων/mm³ για την ομάδα εικονικού φαρμάκου, τιμή p = 0,0008). Η αντι-ικική ανταπόκριση του tenofovir disoproxil ήταν παραμένουσα και για τις 48 εβδομάδες (DAVG₄₈ ήταν -0,57 log₁₀ αντίγραφα/ml, το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 ή 50 αντίγραφα ήταν 41% και 18% αντίστοιχα) Οκτώ (2%) ασθενείς υπό tenofovir disoproxil 245 mg ανέπτυξαν την K65R μετάλλαξη εντός των πρώτων 48 εβδομάδων.

Η διάρκειας 144 εβδομάδων διπλή τυφλή, ενεργά ελεγχόμενη φάση της μελέτης GS-99-903, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι της σταβουδίνης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με λαμβουδίνη και εφραβιρένζη σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή θεραπεία ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη. Κατά την έναρξη η μέση τιμή των CD4 κυττάρων ήταν 279 κύτταρα/mm³, το μέσο ιικό φορτίο ήταν 4,91 log₁₀ αντίγραφα/ml, το 19% των ασθενών είχαν συμπτωματική HIV-1 λοίμωξη και το 18% είχαν AIDS. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν βάσει των HIV-1 RNA και του αριθμού των CD4 κυττάρων κατά την έναρξη. Κατά την έναρξη, το 43% των ασθενών είχαν ιικό φορτίο > 100.000 αντίγραφα/ml και το 39% είχαν αριθμό CD4 κυττάρων < 200 κύτταρα/ml.

Με ανάλυση πρόθεσης θεραπείας, (ελλιπή δεδομένα και μετάταξη σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) θεωρήθηκαν ως αποτυχία), το ποσοστό ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 αντίγραφα/ml και 50 αντίγραφα/ml μετά 48 εβδομάδες θεραπείας ήταν 80% και 76% αντίστοιχα στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg σε σύγκριση με 84% και 80% του σκέλους της σταβουδίνης. Κατά την 144^η εβδομάδα το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 αντίγραφα/ml και 50 αντίγραφα/ml ήταν 71% και 68% αντίστοιχα στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg, σε σύγκριση με 64% και 63% στο σκέλος της σταβουδίνης.

Η κατά μέσο όρο αλλαγή από την έναρξη για το HIV-1 RNA και τον αριθμό των CD4 κυττάρων κατά την 48^η εβδομάδα θεραπείας ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες υπό θεραπεία (-3,09 και -3,09 log₁₀ αντίγραφα/ml, +169 και 167 κύτταρα/mm³ στις ομάδες του tenofovir disoproxil 245 mg και σταβουδίνης αντίστοιχα). Κατά την 144^η εβδομάδα η μέση αλλαγή κατά την έναρξη παρέμεινε παρόμοια και στα δύο σκέλη της θεραπείας (-3,07 και -3,03 log₁₀ αντίγραφα/ml +263 και +283 κύτταρα/mm³ στις ομάδες του tenofovir disoproxil 245 mg και της σταβουδίνης αντίστοιχα). Μία σταθερή ανταπόκριση στην θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg διαπιστώθηκε ασχέτως του αριθμού CD4 κυττάρων κατά την έναρξη.

Η K65R μετάλλαξη εμφανίστηκε σε ελαφρά υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (2,3% έναντι 0,7%). Η αντοχή στην εφραβιρένζη ή στην λαμβουδίνη είτε προηγείτο είτε συνέπιπτε με την ανάπτυξη της K65R σε όλες τις περιπτώσεις. Οκτώ ασθενείς είχαν HIV με έκφραση της K65R στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg, σε 7 εκ των οποίων εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 εβδομάδων της θεραπείας και στον τελευταίο την 96^η εβδομάδα. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω ανάπτυξη της K65R μέχρι την 144^η εβδομάδα. Ένας ασθενής στο σκέλος του tenofovir disoproxil ανέπτυξε την K70E υποκατάσταση στον ιό. Από γονοτυπικές και φαινοτυπικές αναλύσεις δεν υπήρξε ένδειξη άλλων οδών για ανάπτυξη αντοχής στο tenofovir.

Δεδομένα σχετικά με τον HBV

Αντι-ικική δράση HBV in vitro: Η αντι-ικική δράση *in vitro* του tenofovir κατά του HBV αξιολογήθηκε στην κυτταρική γραμμή HepG2 2.2.15. Οι τιμές EC₅₀ για το tenofovir ήταν στο εύρος από 0,14 έως 1,5 μmol/l, με τιμές CC₅₀ (50% συγκέντρωση κυτταροτοξικότητας) >100 μmol/l.

Αντοχή: Δεν αναγνωρίστηκαν HBV μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια). Σε αναλύσεις με κυτταρική βάση, τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtV173L, rtL180M και rtM204I/V που σχετίζονται με αντοχή στη λαμβουδίνη και στην τελμπιβουδίνη έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 0,7 έως 3,4 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V και rtM250V που σχετίζονται με αντοχή στο entecavir έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 0,6 έως 6,9 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtA181V και rtN236T που σχετίζονται με αντοχή στο adefovir έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 2,9 έως 10 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Οι ιοί που περιέχουν τη μετάλλαξη rtA181T παρέμειναν ευαίσθητοι στο tenofovir με τιμές EC₅₀ 1,5 φορά εκείνη του αρχέγονου ιού.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η επίδειξη του οφέλους του tenofovir disoproxil σε αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη νόσο βασίζεται σε ιολογικές, βιοχημικές και ορολογικές ανταποκρίσεις σε ενήλικες με HBeAg θετική ή HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β. Οι υπό θεραπεία ασθενείς περιελάμβαναν αυτούς που ήταν πρωτοθεραπευόμενοι, που είχαν λάβει αγωγή με λαμβουδίνη, αγωγή με adefovir dipivoxil και ασθενείς με μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη λαμβουδίνη ή/και αντοχή στο adefovir dipivoxil κατά την έναρξη της θεραπείας. Έχει καταδειχθεί όφελος με βάση τις ιστολογικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο.

Εμπειρία με ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο κατά την 48η εβδομάδα (μελέτες GS-US-174 0102 και GS-US-174 0103)

Τα αποτελέσματα 48 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες φάσης 3 που σύγκριναν το tenofovir disoproxil με το adefovir dipivoxil σε ενήλικες ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω. Η μελέτη GS-US-174 0103 διενεργήθηκε σε 266 (τυχαιοποιημένους και υπό θεραπεία) HBeAg θετικούς ασθενείς, ενώ η μελέτη GS-US-174 0102 διενεργήθηκε σε 375 (τυχαιοποιημένους και υπό θεραπεία) ασθενείς αρνητικούς για HBeAg και θετικούς για HBeAb.

Και στις δύο αυτές μελέτες, το tenofovir disoproxil ήταν σημαντικά ανώτερο σε σχέση με το adefovir dipivoxil για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο πλήρους ανταπόκρισης (οριζόμενο ως επίπεδα HBV DNA <400 αντίγραφα/ml και βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell). Η θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg συσχετίστηκε επίσης με σημαντικά υψηλότερες αναλογίες ασθενών με HBV DNA <400 αντίγραφα/ml σε σύγκριση με τη θεραπεία με adefovir dipivoxil 10 mg. Και οι δύο θεραπείες παρείχαν παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την ιστολογική ανταπόκριση (οριζόμενη ως βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell) κατά την 48η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 3 παρακάτω).

Στη μελέτη GS-US-174 0103 σε μια σημαντικά υψηλότερη αναλογία ασθενών στην ομάδα tenofovir disoproxil από εκείνη στην ομάδα adefovir dipivoxil εμφανίστηκε ομαλοποιημένη η ALT και επετεύχθη αρνητικοποίηση του HBsAg κατά την 48η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 3 παρακάτω).

Πίνακας 3: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg αρνητικούς και HBeAg θετικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 48η εβδομάδα

Παράμετρος	Μελέτη 174 0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174 0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Πλήρης ανταπόκριση (%)^a	71*	49	67*	12
Ιστολογία Ιστολογική ανταπόκριση (%) ^b	72	69	74	68
Διάμεση μείωση HBV DNA από την έναρξη^c (log ₁₀ αντίγραφα/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7

Παράμετρος	Μελέτη 174 0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174 0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
HBV DNA (%) <400 αντίγραφα/ml (<69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALT ^d	76	77	68*	54
Ορολογία (%) HBeAg αρνητικοποίηση/ορομετατροπή	δεν εφαρμόζεται	δεν εφαρμόζεται	22/21	18/18
HBsAg αρνητικοποίηση/ορομετατροπή	0/0	0/0	3*/1	0/0

* Τιμή p έναντι adefovir dipivoxil <0,05.

^a Πλήρης ανταπόκριση οριζόμενη ως επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml και βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

^b Βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

^c Η διάμεση μεταβολή HBV DNA από την έναρξη αντικατοπτρίζει μόνο τη διαφορά μεταξύ του HBV DNA κατά την έναρξη και του ορίου ανίχνευσης (LOD) της ανάλυσης.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

n/a = δεν εφαρμόζεται.

Το tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερες αναλογίες ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (<169 αντίγραφα/ml [<29 IU/ml], όριο της ποσοτικοποίησης της ανάλυσης HBV Roche Cobas Taqman), σε σύγκριση με το adefovir dipivoxil (μελέτη GS-US-174 0102, 91%, 56% και μελέτη GS-US-174 0103, 69%, 9%, αντίστοιχα).

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια (n = 51) και στους πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσίδια ασθενείς (n = 375), καθώς και στους ασθενείς με φυσιολογική ALT (n = 21) και μη φυσιολογική ALT (n = 405) κατά την έναρξη, όταν συνδυάστηκαν οι μελέτες GS-US-174 0102 και GS-US-174 0103. Σαράντα εννέα από τους 51 ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με λαμβουδίνη. Στο εβδομήντα τρία τοις εκατό των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και στο 69% των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσίδια ασθενών επετεύχθη πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ στο 90% των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και στο 88% των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσίδια ασθενών επετεύχθη καταστολή του HBV DNA <400 αντίγραφα/ml. Όλοι οι ασθενείς με φυσιολογική ALT κατά την έναρξη και το 88% των ασθενών με μη φυσιολογική ALT κατά την έναρξη πέτυχαν καταστολή του HBV DNA <400 αντίγραφα/ml.

Εμπειρία πέραν των 48 εβδομάδων στις μελέτες GS-US-174 0102 και GS-US-174 0103

Στις μελέτες GS-US-174 0102 και GS-US-174 0103, μετά τη λήψη διπλά τυφλής θεραπείας για 48 εβδομάδες (είτε tenofovir disoproxil 245 mg είτε adefovir dipivoxil 10 mg), οι ασθενείς άλλαξαν χωρίς διακοπή σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil. Στις μελέτες GS-US-174 0102 και GS-US-174 0103, 77% και 61% των ασθενών συνέχισαν στη μελέτη μέχρι την 384η εβδομάδα, αντίστοιχα. Κατά την 96η, την 144η, την 192η, την 240η, την 288η και την 384η εβδομάδα, η ιολογική καταστολή, οι βιοχημικές και οι ορολογικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν με συνεχιζόμενη θεραπεία με tenofovir disoproxil (βλ. Πίνακες 4 και 5 παρακάτω).

Πίνακας 4: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς με αντιροπούμενη νόσο κατά την 96η, την 144η, την 192η, την 240η, την 288η και την 384η εβδομάδα με θεραπεία ανοικτής επισήμανσης

Παράμετρος ^a	Μελέτη 174 0102 (HBeAg αρνητικό)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Εβδομάδα	96 ^b	144 ^e	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) <400 αντίγραφα/ml (<69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Ορολογία (%) HBeAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή HBsAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι
	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 Βασισμένη στον Αλγόριθμο Μακροχρόνιας Αξιολόγησης (Long Term Evaluation algorithm, LTE Analysis) – Οι ασθενείς, οι οποίοι διέκοψαν από τη μελέτη οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από την 384η εβδομάδα λόγω καταληκτικού σημείου οριζόμενου από το πρωτόκολλο, καθώς επίσης και όσοι ολοκλήρωσαν την 384η εβδομάδα, περιλαμβάνονται στον παρονομαστή.

^b 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^c 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

^e 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^f 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^g 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^h 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

ⁱ 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^j 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^k Ένας ασθενής στην ομάδα αυτή έγινε HBsAg αρνητικός για πρώτη φορά στην επίσκεψη κατά την 240η εβδομάδα και συνέχισε στη μελέτη κατά το χρόνο διακοπής των δεδομένων. Ωστόσο, η αρνητικοποίηση HBsAg του ατόμου επιβεβαιώθηκε τελικά στην επόμενη επίσκεψη.

^l 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^m 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

ⁿ Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier εξαιρουμένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-TDF).

^o 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^p 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

n/a = δεν εφαρμόζεται.

Πίνακας 5: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς με αντιροπούμενη νόσο κατά την 96η, την 144η, την 192η, την 240η, την 288η και την 384η εβδομάδα με θεραπεία ανοικτής επισήμανσης

Παράμετρος ^a	Μελέτη 174 0103 (HBeAg θετικό)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Εβδομάδα	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) <400 αντίγραφα/ml (<69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Ορολογία (%) HBeAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή HBsAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή	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 Βασισμένη στον Αλγόριθμο Μακροχρόνιας Αξιολόγησης (Long Term Evaluation algorithm, LTE Analysis) – Οι ασθενείς, οι οποίοι διέκοψαν από τη μελέτη οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από την 384η εβδομάδα λόγω καταληκτικού σημείου οριζόμενου από το πρωτόκολλο, καθώς επίσης και όσοι ολοκλήρωσαν την 384η εβδομάδα, περιλαμβάνονται στον παρονομαστή.

^b 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^c 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

^e 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^f 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^g Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan-Meier συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-ITT).

^h 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

ⁱ 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^j 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^k 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^l Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier εξαιρουμένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-TDF).

^m 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

ⁿ 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^o 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^p 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

Αντιστοιχισμένα δεδομένα βιοψίας ήπατος κατά την έναρξη και κατά την 240η εβδομάδα ήταν διαθέσιμα για 331/489 ασθενείς που παρέμειναν στις μελέτες GS-US-174 0102 και GS-US-174 0103 κατά την 240η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 6 παρακάτω). Ενενήντα πέντε τοις εκατό (225/237) των ασθενών χωρίς κίρρωση κατά την έναρξη και 99% (93/94) των ασθενών με κίρρωση κατά την έναρξη παρουσίασαν είτε καμία μεταβολή είτε βελτίωση στην ίνωση (κλίμακα ίνωσης Ishak). Από τους 94 ασθενείς με κίρρωση κατά την έναρξη (κλίμακα ίνωσης Ishak: 5-6), 26% (24) δεν παρουσίασαν καμία

μεταβολή στην κλίμακα ίνωσης Ishak και 72% (68) παρουσίασαν υποχώρηση της κίρρωσης κατά την 240η εβδομάδα με μείωση στην κλίμακα ίνωσης Ishak τουλάχιστον 2 σημείων.

Πίνακας 6: Ιστολογική ανταπόκριση (%) σε HBeAg αρνητικά και HBeAg θετικά άτομα με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 240η εβδομάδα σε σύγκριση με την έναρξη

	Μελέτη 174 0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174 0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Ιστολογική ανταπόκριση ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ιστολογίας συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα βιοψίας ήπατος (Απουσία = Αποκλεισμός) κατά την 240η εβδομάδα. Η ανταπόκριση μετά την προσθήκη της emtricitabine αποκλείστηκε (σύνολο 17 ατόμων και στις δύο μελέτες).

^b Βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στη βαθμολογία ίνωσης Knodell.

^c 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από έως 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^d 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από έως 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

Εμπειρία σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη

Σε τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη 48 εβδομάδων με tenofovir disoproxil 245 mg σε ενήλικες ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV-1 λοίμωξη και χρόνια ηπατίτιδα Β σε προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη (μελέτη ACTG-5127), τα μέσα επίπεδα HBV DNA ορού κατά την έναρξη σε ασθενείς τυχαιοποιημένους στο σκέλος tenofovir ήταν 9,45 log₁₀ αντίγραφα/ml (n = 27). Η θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg συσχετίστηκε με μια μέση μεταβολή στο HBV DNA ορού από την έναρξη, στους ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα 48 εβδομάδων, της τάξης του -5,74 log₁₀ αντίγραφα/ml (n = 18). Επιπλέον, 61% των ασθενών είχαν φυσιολογική ALT κατά την 48η εβδομάδα.

Εμπειρία σε ασθενείς με επιμένουσα ιική αντιγραφή (μελέτη GS-US-174 0106)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg ή του tenofovir disoproxil 245 mg συν 200 mg emtricitabine αξιολογήθηκε σε τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (μελέτη GS-US-174 0106), σε HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ενήλικες ασθενείς που είχαν επιμένουσα ιαμία (HBV DNA ≥1.000 αντίγραφα/ml) ενώ λάμβαναν adefovir dipivoxil 10 mg για περισσότερο από 24 εβδομάδες. Κατά την έναρξη, στην ομάδα θεραπείας το 57% των ασθενών τυχαιοποιημένων στο σκέλος tenofovir disoproxil έναντι του 60% των ασθενών τυχαιοποιημένων στο σκέλος emtricitabine συν tenofovir disoproxil, είχε προηγουμένως λάβει θεραπεία με λαμβουδίνη. Συνολικά κατά την 24η εβδομάδα, η θεραπεία με αγωγή που περιείχε tenofovir disoproxil είχε ως αποτέλεσμα το 66% (35/53) των ασθενών με HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (<69 IU/ml) έναντι του 69% (36/52) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil (p = 0,672). Επιπρόσθετα, το 55% (29/53) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (<169 αντίγραφα/ml [<29 IU/ml], όριο της ποσοτικοποίησης της ανάλυσης HBV Roche Cobas TaqMan) έναντι του 60% (31/52) των ασθενών, οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil (p=0,504). Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων θεραπείας πέραν της 24ης εβδομάδας ήταν δύσκολο να ερμηνευτούν, εφόσον οι ερευνητές είχαν την επιλογή να εντατικοποιήσουν τη θεραπεία σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με emtricitabine συν tenofovir disoproxil. Μακροχρόνιες μελέτες για να αξιολογηθεί ο λόγος οφέλους/κίνδυνου της διπλής θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil, σε ασθενείς με HBV μονο-λοίμωξη, βρίσκονται σε εξέλιξη.

Εμπειρία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο τη 48η εβδομάδα (μελέτη GS-US-174 0108)

Η μελέτη GS-US-174 0108 είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ενεργοποιημένη μελέτη που αξιολογεί την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil (n = 45), της

emtricitabine συν το tenofovir disoproxil (n = 45), και του entecavir (n = 22), σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Στο σκέλος θεραπείας με tenofovir disoproxil, οι ασθενείς είχαν μέση βαθμολογία CPT των 7,2, η μέση HBV DNA των 5,8 log₁₀ αντίγραφα/ml και η μέση ALT στον ορό των 61 U/l κατά την έναρξη. Σαράντα δύο τοις εκατό (19/45) των ασθενών είχαν τουλάχιστον 6 μήνες προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στη λαμβουδίνη, το 20% (9/45) των ασθενών είχαν προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στο adefovir dipiroxil και 9 στους 45 ασθενείς (20%) είχαν μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη ή/και στο adefovir dipiroxil κατά την έναρξη. Τα συμπτωτογενή καταληκτικά σημεία ασφάλειας ήταν η διακοπή λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας και η επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή ο επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl.

Σε ασθενείς με βαθμούς CPT ≤ 9 , 74% (29/39) στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 94% (33/35) στην ομάδα θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil επιτεύχθηκαν επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας.

Συνολικά, τα δεδομένα που εξήχθησαν από τη μελέτη αυτή είναι υπερβολικά περιορισμένα ώστε να εξαχθούν οποιαδήποτε οριστικά συμπεράσματα σχετικά με τη σύγκριση της emtricitabine συν tenofovir disoproxil έναντι του tenofovir disoproxil, (βλ. Πίνακα 7 παρακάτω).

Πίνακας 7: Παράμετροι ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο κατά την 48η εβδομάδα

Παράμετρος	Μελέτη 174 0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg ή 1 mg) n = 22
Αποτυχία ανεκτικότητας (μόνιμη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Επιβεβαιωμένη αύξηση της κρεατινίνης ορού $\geq 0,5$ mg/dl από την έναρξη ή επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 αντίγραφα/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Ομαλοποιημένη ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Μείωση ≥ 2 βαθμών στη CPT από την έναρξη n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Μέση αλλαγή στο βαθμό CPT από την έναρξη	-0,8	-0,9	-1,3
Μέση αλλαγή στο βαθμό ΜΗΝΤΣ (Μοντέλο Ηπατικής Νόσου Τελικού Σταδίου) από την έναρξη	-1,8	-2,3	-2,6

^a Τιμή p η οποία συγκρίνει το σκέλος που περιέχει το συνδυασμό με tenofovir έναντι του σκέλους με entecavir = 0,622,

^b Τιμή p η οποία συγκρίνει το σκέλος που περιέχει το συνδυασμό με tenofovir έναντι του σκέλους με entecavir = 1,000.

Εμπειρία πέραν των 48 εβδομάδων στη μελέτη GS-US-174 0108

Χρησιμοποιώντας μια ανάλυση του τύπου μη ολοκληρώσαντες/αλλαγή = αποτυχία, 50% (21/42) των ατόμων που έλαβαν tenofovir disoproxil, 76% (28/37) των ατόμων που έλαβαν emtricitabine συν

tenofovir disoproxil και 52% (11/21) των ατόμων που έλαβαν entecavir πέτυχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml την 168η εβδομάδα.

Εμπειρία σε ασθενείς με HVB με αντοχή στη λαμβουδίνη την 240η εβδομάδα (μελέτη GS-US-174 0121)
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (GS-US-174 0121) σε HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ασθενείς (n = 280) με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, ιαιμία (HBV DNA \geq 1.000 IU/ml) και γονοτυπικές ενδείξεις αντίστασης στη λαμβουδίνη (rtM204I/V +/- rtL180M). Μόνο πέντε ασθενείς είχαν μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στο adefovir κατά την έναρξη. Εκατόν σαράντα ένα και 139 ενήλικα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε ένα σκέλος θεραπείας tenofovir disoproxil και emtricitabine συν tenofovir disoproxil, αντίστοιχα. Τα δημογραφικά δεδομένα κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας: Κατά την έναρξη, 52,5% των ατόμων ήταν HBeAg αρνητικά, 47,5% ήταν HBeAg θετικά, το μέσο επίπεδο HBV DNA ήταν 6,5 log₁₀ αντίγραφα/ml, και η μέση ALT ήταν 79 U/l, αντίστοιχα.

Μετά από 240 εβδομάδες θεραπείας, 117 από 141 άτομα (83%) που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml, και 51 από 79 άτομα (65%) είχαν ομαλοποίηση της ALT. Μετά από 240 εβδομάδες θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil, 115 από 139 άτομα (83%) είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml, και 59 από 83 άτομα (71%) είχαν ομαλοποίηση της ALT. Μεταξύ των HBeAg θετικών ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil, 16 από 65 άτομα (25%) εμφάνισαν HBeAg αρνητικοποίηση, και 8 από 65 άτομα (12%) εμφάνισαν αντι HBe ορομετατροπή μέχρι την 240η εβδομάδα. Στα HBeAg θετικά άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε emtricitabine συν tenofovir disoproxil, 13 από 68 άτομα (19%) εμφάνισαν HBeAg αρνητικοποίηση, και 7 από 68 άτομα (10%) εμφάνισαν αντι-HBe ορομετατροπή μέχρι την 240η εβδομάδα. Δύο άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil εμφάνισαν HBsAg αρνητικοποίηση μέχρι την 240η εβδομάδα, αλλά όχι ορομετατροπή σε αντι-HBs. Πέντε άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε emtricitabine συν tenofovir disoproxil εμφάνισαν HBsAg αρνητικοποίηση, με 2 από αυτά τα 5 άτομα να εμφανίζουν ορομετατροπή σε αντι-HBs.

Κλινική αντοχή

Τετρακόσιοι είκοσι έξι HBeAg αρνητικοί (GS-US-174-0102, n = 250) και HBeAg θετικοί (GS-US-174 0103, n = 176) ασθενείς αρχικά τυχαιοποιημένοι σε διπλά τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil και οι οποίοι μετά άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil αξιολογήθηκαν για γονοτυπικές μεταβολές στην HBV πολυμεράση κατά την έναρξη. Γονοτυπικές αξιολογήσεις που διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml κατά την 48η (n = 39), την 96η (n = 24), την 144η (n = 6), την 192η (n = 5), την 240η (n = 4), την 288η (n = 6) και την 384η εβδομάδα (n = 2) μονοθεραπείας με tenofovir disoproxil έδειξαν ότι δεν αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Διακόσιοι δέκα πέντε HBeAg αρνητικοί (GS-US-174-0102, n = 125) και HBeAg θετικοί (GS-US-174 0103, n = 90) ασθενείς αρχικά τυχαιοποιημένοι σε διπλά τυφλή θεραπεία με adefovir dipiroxil και οι οποίοι μετά άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil αξιολογήθηκαν για γονοτυπικές μεταβολές στην HBV πολυμεράση κατά την έναρξη. Γονοτυπικές αξιολογήσεις που διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml κατά την 48η (n = 16), την 96η (n = 5), την 144η (n = 1), την 192η (n = 2), την 240η (n = 1), την 288η (n = 1) και την 384η εβδομάδα (n = 2) μονοθεραπείας με tenofovir disoproxil έδειξαν ότι δεν αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Στη μελέτη GS-US-174-0108, 45 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 9 ασθενών με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη ή/και στο adefovir dipiroxil κατά την έναρξη) έλαβαν tenofovir disoproxil για έως 168 εβδομάδες. Ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία ήταν διαθέσιμα για 6 από 8 ασθενείς με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml την 48η εβδομάδα. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με αντοχή στο tenofovir disoproxil. Γονοτυπική ανάλυση πραγματοποιήθηκε για 5 άτομα στο σκέλος του tenofovir disoproxil μετά την 48η εβδομάδα. Δεν εντοπίστηκαν σε κανένα άτομο υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Στη μελέτη GS-US-174-0121, 141 ασθενείς με υποκαταστάσεις ανοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη έλαβαν tenofovir disoproxil για έως 240 εβδομάδες. Συσσωρευτικά, υπήρξαν 4 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν αιμικό επεισόδιο (HBV DNA >400 αντίγραφα/ml) στο τελευταίο χρονικό σημείο της αγωγής τους με tenofovir disoproxil. Μεταξύ αυτών, δεδομένα ακολουθίας από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία ήταν διαθέσιμα για 2 από τους 4 ασθενείς. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με ανοχή στο tenofovir disoproxil.

Σε μια παιδιατρική μελέτη (GS-US-174-0115), 52 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 6 ασθενών με μεταλλάξεις ανοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη) αρχικά έλαβαν τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil για έως 72 εβδομάδες και στη συνέχεια 51/52 ασθενείς άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF). Γονοτυπικές αξιολογήσεις διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς εντός της ομάδας αυτής με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml κατά την 48η εβδομάδα (n = 6), κατά την 72η εβδομάδα (n = 5), κατά την 96η εβδομάδα (n = 4), κατά την 144η εβδομάδα (n = 2) και κατά την 192η εβδομάδα (n = 3). Πενήντα τέσσερις ασθενείς (μεταξύ των οποίων 2 ασθενείς με μεταλλάξεις ανοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη) αρχικά έλαβαν τυφλή θεραπεία με εικονικό φάρμακο για 72 εβδομάδες και 52/54 ασθενείς ακολούθησαν με tenofovir disoproxil (ομάδα PLB-TDF). Γονοτυπικές αξιολογήσεις διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς εντός της ομάδας αυτής με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml κατά την 96η εβδομάδα (n = 17), κατά την 144η εβδομάδα (n = 7) και κατά την 192η εβδομάδα (n = 8). Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με ανοχή στο tenofovir disoproxil.

Σε μία παιδιατρική μελέτη (GS-US-174-0144), τα ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία από ασθενείς που έλαβαν τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν διαθέσιμα για 9 από 10 ασθενείς την εβδομάδα 48 με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml στο πλάσμα. Τα ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία από ασθενείς που άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil από τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF) ή από εικονικό φάρμακο (ομάδα PLB-TDF) μετά από τουλάχιστον 48 εβδομάδες τυφλής θεραπείας ήταν διαθέσιμα για 12 από 16 ασθενείς την εβδομάδα 96, 4 από 6 ασθενείς την εβδομάδα 144 και 4 από 4 ασθενείς την εβδομάδα 192 με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml στο πλάσμα. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με ανοχή στο tenofovir disoproxil έως τις εβδομάδες 48, 96, 144 ή 192.

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1: Στη μελέτη GS-US-104-0321, 87 ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 και είχαν δεχθεί αγωγή στο παρελθόν έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 45) ή εικονικό φάρμακο (n = 42) σε συνδυασμό με μια βελτιστοποιημένη βασική θεραπεία (OBR) για 48 εβδομάδες. Λόγω των περιορισμών της μελέτης, δεν καταδείχθηκε όφελος του tenofovir disoproxil έναντι του εικονικού φαρμάκου με βάση τα επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την 24^η εβδομάδα. Ωστόσο, αναμένεται όφελος για τον έφηβο πληθυσμό με βάση την παρέκταση δεδομένων των ενηλίκων και συγκριτικών φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ή εικονικό φάρμακο, η μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,004 και -0,809, ενώ η μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z ήταν -0,866 και -0,584, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μέσες μεταβολές κατά την 48^η εβδομάδα (τέλος της διπλής τυφλής φάσης) ήταν -0,215 και -0,165 στη βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και -0,254 και -0,179 στην ολοσωματική βαθμολογία BMD Z για τις ομάδες tenofovir disoproxil και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το μέσο ποσοστό ενίσχυσης της ΟΠ ήταν μικρότερο στην ομάδα του tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Κατά την 48^η εβδομάδα, έξι έφηβοι στην ομάδα του tenofovir disoproxil και ένας έφηβος στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν σημαντική απώλεια ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (καθοριζόμενη ως απώλεια > 4%). Μεταξύ 28 ασθενών που έλαβαν 96 εβδομάδες θεραπείας με tenofovir disoproxil, οι βαθμολογίες BMD Z μειώθηκαν κατά -0,341 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και -0,458 για ολόκληρο το σώμα.

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 97 ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί αγωγή στο παρελθόν, ηλικίας 2 έως < 12 ετών, με σταθερή ιολογική καταστολή με αγωγές που περιείχαν σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη τυχαιοποιήθηκαν είτε για αντικατάσταση της σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης με tenofovir disoproxil (n = 48) είτε για συνέχιση της αρχικής τους αγωγής (n = 49) για 48 εβδομάδες. Κατά την 48^η εβδομάδα, 83% των ασθενών στην θεραπεία με tenofovir disoproxil και 92% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml. Η διαφορά στην αναλογία των ασθενών που διατήρησαν < 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η εβδομάδα επηρεάστηκε κυρίως από τον υψηλότερο αριθμό των διακοπών στην ομάδα με tenofovir disoproxil. Όταν αποκλείστηκαν τα ελλιπή δεδομένα, 91% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 94% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η εβδομάδα.

Μειώσεις της ΟΠ έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ή με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη, η μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,034 και -0,498, ενώ η μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z ήταν -0,471 και -0,386, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μέσες μεταβολές κατά την 48^η εβδομάδα (τέλος της τυχαιοποιημένης φάσης) ήταν 0,032 και 0,087 στη βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και -0,184 και -0,027 στην ολοσωματική βαθμολογία BMD Z για τις ομάδες tenofovir disoproxil και σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης, αντίστοιχα. Το μέσο ποσοστό ενίσχυσης της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά την 48^η εβδομάδα ήταν παρόμοιο μεταξύ της ομάδας θεραπείας με tenofovir disoproxil και της ομάδας θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη. Η ολοσωματική ενίσχυση της οστικής πυκνότητας ήταν μικρότερη στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη. Ένα άτομο που έλαβε αγωγή με tenofovir disoproxil παρουσίασε σημαντική (> 4%) απώλεια της ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και κανένα άτομο που έλαβε αγωγή με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη δεν παρουσίασε σημαντική απώλεια κατά την 48^η εβδομάδα. Οι βαθμολογίες BMD Z μειώθηκαν κατά -0,012 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και κατά -0,338 για ολόκληρο το σώμα στα 64 άτομα που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil για 96 εβδομάδες. Οι βαθμολογίες BMD Z δεν προσαρμόστηκαν για ύψος και βάρος.

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 8 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς (9,0%) που εκτέθηκαν στο tenofovir disoproxil διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πέντε ασθενείς (5,6%) είχαν εργαστηριακά ευρήματα που ήταν κλινικά συμβατά με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, 4 εκ των οποίων διέκοψαν τη θεραπεία με το tenofovir disoproxil (διάμεση έκθεση στο tenofovir disoproxil 331 εβδομάδες).

Χρόνια ηπατίτιδα Β: Στη μελέτη GS-US-174-0115, 106 HBeAg αρνητικοί και HBeAg θετικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με χρόνια λοίμωξη από τον ιό HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ αντίγραφα/ml, υψηλά επίπεδα ALT στον ορό ($\geq 2 \times$ ΑΦΟ) ή ιστορικό υψηλών επιπέδων ALT στον ορό κατά τους τελευταίους 24 μήνες] έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) ή εικονικό φάρμακο (n = 54) για 72 εβδομάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με tenofovir disoproxil, αλλά μπορούσαν να έχουν λάβει θεραπείες με βάση την ιντερφερόνη (>6 μήνες πριν από τη διαλογή) ή οποιαδήποτε άλλη από του στόματος θεραπεία κατά του HBV με νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια που δεν περιείχε tenofovir disoproxil (>16 εβδομάδες πριν από τη διαλογή). Κατά την 72η εβδομάδα, συνολικά 88% (46/52) των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 0% (0/54) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml. Εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό (26/35) των ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν ομαλοποιημένη ALT κατά την 72η εβδομάδα σε σύγκριση με 31% (13/42) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με το tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσ(τ)ίδια ασθενείς (n = 20) και στους ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια (n = 32), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με αντοχή στη λαμβουδίνη (n = 6). Ενενήντα πέντε τοις εκατό των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσ(τ)ίδια ασθενών, 84% των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια και 83% των ασθενών με αντοχή στη λαμβουδίνη πέτυχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 72η εβδομάδα. Τριάντα ένα από τους 32 ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια είχαν λάβει προηγούμενη

θεραπεία με λαμβουδίνη. Κατά την 72η εβδομάδα, 96% (27/28) των ανοσολογικά ενεργών ασθενών (HBV DNA $\geq 10^5$ αντίγραφα/ml, ALT στον ορό $>1,5 \times \text{ΑΦΟ}$) στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 0% (0/32) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml. Εβδομήντα πέντε τοις εκατό (21/28) των ανοσολογικά ενεργών ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν φυσιολογική ALT κατά την 72η εβδομάδα σε σύγκριση με 34% (11/32) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μετά από 72 εβδομάδες τυφλής τυχαιοποιημένης θεραπείας, κάθε ασθενής μπορούσε να αλλάξει σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil έως την 192η εβδομάδα. Μετά την 72η εβδομάδα, διατηρήθηκε η ιολογική καταστολή για όσους ασθενείς ελάμβαναν διπλά τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ακολουθούμενη από θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF): 86,5% (45/52) των ασθενών στην ομάδα tenofovir disoproxil tenofovir disoproxil είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml κατά την 192η εβδομάδα. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά την περίοδο της διπλά τυφλής θεραπείας, η αναλογία ασθενών με HBV DNA <400 αντίγραφα/ml αυξήθηκε δραματικά μετά την έναρξη θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα PLB-TDF): 74,1% (40/54) των ασθενών στην ομάδα PLB-TDF είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml κατά την 192η εβδομάδα. Η αναλογία ασθενών με ομαλοποιημένη ALT κατά την 192η εβδομάδα στην ομάδα TDF-TDF ήταν 75,8% (25/33) μεταξύ όσων ήταν HBeAg θετικοί κατά την έναρξη και 100,0% (2 από 2 ασθενείς) μεταξύ όσων ήταν HBeAg αρνητικοί κατά την έναρξη. Παρόμοια ποσοστά ασθενών στις ομάδες TDF-TDF και PLB-TDF (37,5% και 41,7% αντίστοιχα) παρουσίασαν ορομετατροπή σε αντι-HBe έως την 192η εβδομάδα.

Τα δεδομένα οστικής πυκνότητας (ΟΠ) από τη μελέτη GS-US-174-0115 συνοψίζονται στον Πίνακα 8:

Πίνακας 8: Αξιολόγηση οστικής πυκνότητας κατά την έναρξη, την 72η και την 192η εβδομάδα

	Έναρξη		Εβδομάδα 72		Εβδομάδα 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) ^α	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Αλλαγή μέσης βαθμολογίας BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) από την έναρξη ^α	ΔΕ	ΔΕ	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z (SD) ^α	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Αλλαγή μέσης ολοσωματικής βαθμολογίας BMD Z (SD) από την έναρξη ^α	ΔΕ	ΔΕ	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Τουλάχιστον 6% μείωση BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ^β	ΔΕ	ΔΕ	1,9% (1 ασθενής)	0%	3,8% (2 ασθενείς)	3,7% (2 ασθενείς)
Τουλάχιστον 6% μείωση ολοσωματικής BMD ^β	ΔΕ	ΔΕ	0%	0%	0%	1,9% (1 ασθενής)
Μέση % αύξηση BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης	ΔΕ	ΔΕ	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Μέση % αύξηση ολοσωματικής BMD	ΔΕ	ΔΕ	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

ΔΕ = Δεν εφαρμόζεται

^α Βαθμολογίες BMD Z μη προσαρμοσμένες για ύψος και βάρος

^β Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας έως την εβδομάδα 72

Στη μελέτη GS-US-174-0144, 89 HBeAg-αρνητικοί και -θετικοί ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών με χρόνια ηπατίτιδα Β έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg έως τη μέγιστη δόση των 245 mg (n = 60) ή εικονικό φάρμακο (n = 29) μια φορά την ημέρα για 48 εβδομάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με tenofovir disoproxil, με HBV DNA > 10⁵ αντίγραφα/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) και ALT >1,5 × το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ΑΦΟ) κατά τη διαλογή. Κατά την 48η εβδομάδα, συνολικά 77% (46/60) των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 7% (2/29) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV-DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml). Εξήντα έξι τοις εκατό (38 από 58) των ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν ομαλοποιημένη ALT κατά την 48η εβδομάδα σε σύγκριση με 15% (4 από 27) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Είκοσι πέντε τοις εκατό (14 από 56) των ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil και 24% (7 από 29) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου πέτυχαν HBeAg ορομετατροπή στην 48η εβδομάδα. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους πρωτοθεραπευόμενους και προθεραπευμένους ασθενείς με 76% (38/50) των πρωτοθεραπευόμενων και 80% (8/10) των προθεραπευμένων ασθενών να επιτυγχάνουν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν, επίσης, παρόμοια στους ασθενείς που ήταν HBeAg-αρνητικοί συγκριτικά με τους ασθενείς που ήταν HBeAg-θετικοί κατά την έναρξη με 77% (43/56) των HBeAg-θετικών και 75,0% (3/4) των HBeAg-αρνητικών ασθενών να επιτυγχάνει HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48. Η κατανομή των HBV γονοτύπων κατά την έναρξη ήταν παρόμοια ανάμεσα τις ομάδες TDF και εικονικού φαρμάκου. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν γονοτύπου είτε C (43,8%) είτε D (41,6%) με μικρότερη και παρόμοια συχνότητα γονοτύπων A και B (6,7% έκαστο). Μόνο 1 ασθενής που τυχαίοποιήθηκε στην ομάδα TDF ήταν γονοτύπου E στην έναρξη. Γενικά, οι ανταποκρίσεις στη θεραπεία στο tenofovir disoproxil ήταν παρόμοιες για τους γονοτύπους A, B, C και E [75-100% των ασθενών πέτυχε HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48] με μικρότερο ποσοστό ανταπόκρισης στους ασθενείς με λοίμωξη γονοτύπου D (55%).

Μετά από τουλάχιστον 48 εβδομάδες τυφλής τυχαίοποιημένης θεραπείας, κάθε ασθενής μπορούσε να αλλάξει σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil έως την εβδομάδα 192. Μετά την εβδομάδα 48, η ιολογική καταστολή διατηρήθηκε για όσους ασθενείς ελάμβαναν διπλά τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ακολουθούμενη από θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF): 83,3% (50/60) των ασθενών στην ομάδα TDF-TDF είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) την εβδομάδα 192. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά την περίοδο της διπλά τυφλής θεραπείας, η αναλογία ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml αυξήθηκε σημαντικά μετά τη λήψη θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με TDF (ομάδα PLB-TDF): 62,1% (18/29) των ασθενών στην ομάδα PLB-TDF είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 192. Η αναλογία ασθενών με ομαλοποιημένη ALT κατά την εβδομάδα 192 στις ομάδες TDF-TDF και PLB-TDF ήταν 79,3% και 59,3%, αντίστοιχα (βάσει των κριτηρίων του κεντρικού εργαστηρίου). Παρόμοια ποσοστά ασθενών στις ομάδες TDF-TDF και PLB-TDF (33,9% και 34,5%, αντίστοιχα) παρουσίασαν HBeAg ορομετατροπή έως την εβδομάδα 192. Κανένας ασθενής σε καμία ομάδα θεραπείας δεν είχε παρουσιάσει HBsAg ορομετατροπή την εβδομάδα 192. Τα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία με tenofovir disoproxil την εβδομάδα 192 διατηρήθηκαν για όλους τους γονοτύπους A, B και C (80-100%) στην ομάδα TDF-TDF. Την εβδομάδα 192, εξακολουθεί να παρατηρείται χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης στους ασθενείς με λοίμωξη γονοτύπου D (77%), αλλά με βελτίωση σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της εβδομάδας 48 (55%).

Τα δεδομένα οστικής πυκνότητας (ΟΠ) από τη μελέτη GS-US-174-0144 συνοψίζονται στον Πίνακα 9:

Πίνακας 9: Αξιολόγηση οστικής πυκνότητας κατά την έναρξη, στην Εβδομάδα 48 και στην Εβδομάδα 192

	Έναρξη		Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD)	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Αλλαγή μέσης βαθμολογίας BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) από την έναρξη	ΔΕ	ΔΕ	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z (SD)	0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Αλλαγή μέσης ολοσωματικής βαθμολογίας BMD Z (SD) από την έναρξη	ΔΕ	ΔΕ	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Συγκεντρωτική συχνότητα εμφάνισης μείωσης $\geq 4\%$ από την έναρξη στη BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ^a	ΔΕ	ΔΕ	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Συγκεντρωτική συχνότητα εμφάνισης μείωσης $\geq 4\%$ από την έναρξη στην ολοσωματική BMD ^a	ΔΕ	ΔΕ	6,7%	0%	6,7%	0%
Μέση % αύξηση BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης	ΔΕ	ΔΕ	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Μέση % αύξηση ολοσωματικής BMD	ΔΕ	ΔΕ	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

ΔΕ = Δεν εφαρμόζεται

^a Κανένας επιπλέον ασθενής δεν είχε μείωση $\geq 4\%$ στη BMD πέραν της εβδομάδας 48.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Viread σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη λοίμωξη από τον ιό HIV και στη χρόνια ηπατίτιδα Β (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το tenofovir disoproxil είναι ένα υδατοδιαλυτό εστερικό προφάρμακο το οποίο μετατρέπεται ταχέως *in vivo* σε tenofovir και φορμαλδεΐδη.

Το tenofovir μετατρέπεται ενδοκυτταρικά σε tenofovir monophosphate και στη δραστική ουσία το tenofovir diphosphate.

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση του tenofovir disoproxil από του στόματος σε ασθενείς με HIV, το tenofovir disoproxil απορροφάται γρήγορα και μετατρέπεται σε tenofovir. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων tenofovir disoproxil μαζί με γεύμα σε ασθενείς με HIV είχε ως αποτέλεσμα μέσες τιμές (% CV) tenofovir C_{max} , AUC και C_{min} 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml και 64,4 (39,4%) ng/ml αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του tenofovir παρατηρούνται στον ορό μέσα σε μια ώρα από τη λήψη του φαρμάκου από ασθενείς σε νηστεία και μέσα σε δυο ώρες όταν λαμβάνεται με την τροφή. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του tenofovir από το tenofovir disoproxil σε ασθενείς σε νηστεία ήταν περίπου 25%. Η χορήγηση του tenofovir disoproxil μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά επαύξησε την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα, αυξάνοντας την AUC του tenofovir κατά 40% περίπου και τη C_{max} κατά 14% περίπου. Μετά την πρώτη δόση tenofovir disoproxil σε ασθενείς μετά από γεύμα, η μέση C_{max} στον ορό κυμαινόταν από 213 έως 375 ng/ml. Εν τούτοις, η χορήγηση του tenofovir disoproxil με ελαφρύ γεύμα δεν επέδρασε σημαντικά στη φαρμακοκινητική του tenofovir.

Κατανομή

Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης ο όγκος κατανομής του tenofovir σε σταθερή κατάσταση υπολογίστηκε περίπου στα 800 ml/kg. Μετά τη χορήγηση tenofovir disoproxil από του στόματος το tenofovir κατανέμεται στους περισσότερους ιστούς, με υψηλότερες συγκεντρώσεις στους νεφρούς, το ήπαρ και το περιεχόμενο των εντέρων (προκλινικές μελέτες). Η *in vitro* πρωτεϊνική δέσμευση του tenofovir σε πρωτεΐνες του πλάσματος ή του ορού ήταν μικρότερη από 0,7 και 7,2% αντίστοιχα, στο εύρος συγκεντρώσεων του tenofovir από 0,01 έως 25 µg/ml.

Βιομετασχηματισμός

Σε μελέτες *in vitro* διαπιστώθηκε ότι ούτε το tenofovir disoproxil ούτε το tenofovir αποτελούν υπόστρωμα των ενζύμων CYP450. Ακόμα, σε σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις (περίπου 300 φορές) από αυτές που έχουν παρατηρηθεί *in vivo*, το tenofovir δεν ανέστειλε *in vitro* το μεταβολισμό φαρμάκων που επιτελεί οποιαδήποτε από τις κυριότερες ισομορφές του ανθρώπινου CYP450 οι οποίες συμμετέχουν στο βιομετασχηματισμό των φαρμάκων (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ή CYP1A1/2). Το tenofovir disoproxil, σε συγκέντρωση 100 µmol/l δεν είχε καμία επίδραση σε οποιαδήποτε από τις ισομορφές του CYP450, εκτός από το CYP1A1/2, όπου παρατηρήθηκε μια μικρή (6%) αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στο μεταβολισμό του υποστρώματος του CYP1A1/2. Βάσει αυτών των δεδομένων, η πιθανότητα εκδήλωσης κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων που να περιλαμβάνουν το tenofovir disoproxil και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP450 είναι μικρή.

Αποβολή

Το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών μέσω διήθησης και ενός ενεργού συστήματος σωληναριακής μεταφοράς με περίπου 70-80% της δόσης να απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης. Η συνολική κάθαρση υπολογίζεται να είναι περίπου 230 ml/h/kg (περίπου 300 ml/min). Η νεφρική κάθαρση έχει υπολογισθεί περίπου στα 160 ml/h/kg (περίπου 210 ml/min), που είναι πέραν του ρυθμού πειραματικής διήθησης. Αυτό υποδεικνύει ότι η ενεργός σωληναριακή απέκκριση αποτελεί σημαντικό μέρος της απέκκρισης του tenofovir. Κατόπιν χορήγησης από το στόμα η τελική ημίσεια ζωή του tenofovir είναι κάπου 12 έως 18 ώρες.

Οι μελέτες κατέδειξαν ότι η οδός της ενεργού σωληναριακής απέκκρισης του tenofovir εισρρέει στο εγγύς σωληναριακό κύτταρο μέσω των μεταφορέων *human organic anion transporters* (hOAT) 1 και 3 και εκκρέει στα ούρα μέσω της πολυανθεκτικής σε φάρμακα πρωτεΐνης MRP 4.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική του tenofovir ήταν ανεξάρτητη της δόσης του tenofovir disoproxil, στο δοσολογικό εύρος από 75 έως 600 mg και δεν επηρεάστηκε από την επανάληψη των δόσεων σε οποιοδήποτε δοσολογικό επίπεδο.

Φύλο

Περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του tenofovir στις γυναίκες δεν υποδεικνύουν σημαντικές επιδράσεις ως προς το φύλο.

Εθνικότητα

Δεν έχουν μελετηθεί οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες συγκεκριμένα σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σταθερής κατάστασης του tenofovir αξιολογήθηκαν σε 8 εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 με σωματικό βάρος ≥ 35 kg και σε 23 παιδιά ηλικίας 2 έως < 12 ετών που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 (βλ. Πίνακα 10 παρακάτω). Η έκθεση στο tenofovir που επετεύχθη σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg ή 6,5 mg/kg σωματικού βάρους tenofovir disoproxil μέχρι μια μέγιστη δόση των 245 mg ήταν παρόμοια με την έκθεση που επετεύχθη στους ενήλικες που λάμβαναν εφάπαξ ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg.

Πίνακας 10: Μέσες (\pm SD) φαρμακοκινητικές παράμετροι του tenofovir κατά ηλικιακές ομάδες για παιδιατρικούς ασθενείς

Δόση και φαρμακοτεχνική μορφή	245 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 12 έως < 18 ετών (n = 8)	6,5 mg/kg κόκκοι 2 έως < 12 ετών (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

Χρόνια ηπατίτιδα Β: Η έκθεση σε tenofovir σταθερής κατάστασης σε εφήβους ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HBV (ηλικίας 12 έως <18 ετών) και έχουν λάβει από του στόματος ημερήσια δόση tenofovir disoproxil 245 mg ήταν παρόμοια με τις εκθέσεις που επιτεύχθηκαν σε ενήλικες που έλαβαν δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg μία φορά την ημέρα.

Η έκθεση στο tenofovir σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HBV ηλικίας 2 έως <12 ετών και λαμβάνουν από του στόματος ημερήσια δόση tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg σωματικού βάρους (δισκίο ή κοκκία) μέχρι τη μέγιστη δόση των 245 mg ήταν παρόμοια με τις εκθέσεις που επιτεύχθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 ηλικίας 2 έως <12 ετών και έχουν λάβει δόση tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg μία φορά την ημέρα έως τη μέγιστη δόση του tenofovir disoproxil 245 mg.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tenofovir καθορίστηκαν μετά την χορήγηση μίας δόσης tenofovir disoproxil 245 mg σε 40 ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν μολυνθεί με HIV και HBV, και εμφανίζουν ποικίλου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία που καθορίστηκε σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης κατά την έναρξη (CrCl) (φυσιολογική νεφρική λειτουργία όταν CrCl > 80 ml/min, ήπια με CrCl=50-79 ml/min, μέτρια με CrCl=30-49 ml/min και σοβαρή με CrCl=10-29 ml/min). Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή μέση έκθεση σε tenofovir \pm σταθερά απόκλιση, αυξήθηκε από 2.185 (12%) ng·h/ml σε άτομα με CrCl > 80 ml/min σε αντίστοιχα 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng h/ml και 15.985 (45%) ng·h/ml σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Η φαρμακοκινητική του tenofovir σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min και σε ασθενείς με NNTΣ που αντιμετωπίζεται με περιτοναϊκή ή άλλες μορφές διάλυσης δεν έχει μελετηθεί.

Η φαρμακοκινητική του tenofovir σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για να γίνουν δοσολογικές συστάσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες ασθενείς με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, οι οποίοι δεν είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV και HBV χορηγήθηκε μονήρης δόση 245 mg tenofovir disoproxil σύμφωνα με την κατάταξη Child-Pugh-Turcotte (CPT). Η φαρμακοκινητική του tenofovir δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, υποδεικνύοντας ότι, στα άτομα αυτά δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Οι μέσες τιμές (%CV) C_{max} και $AUC_{0-\infty}$ του tenofovir ήταν 223 (34,8%) ng·h/ml και 2.050 (50,8%) ng·h/ml αντίστοιχα, σε φυσιολογικά άτομα σε σύγκριση με τις τιμές 289 (46,0%) ng·h/ml και 2.310 (43,5%) ng·h/ml σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 305 (24,8%) ng·h/ml και 2.740 (44,0%) ng·h/ml σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ενδο-κυτταρικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε μη πολλαπλασιαζόμενα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) η ημίσεια ζωή του tenofovir diphosphate ανευρέθηκε περίπου στις 50 ώρες, ενώ η ημίσεια ζωή σε PBMCs τα οποία είχαν υποστεί διέγερση με φυτοαιμοσυγκολλητίνη ανευρέθηκε περίπου στις 10 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πιθήκους σε επίπεδα έκθεσης μεγαλύτερα από ή ίσα με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, συμπεριλαμβάνουν νεφρική και οστική τοξικότητα και μια ελάττωση στη συγκέντρωση φωσφόρου ορού. Η οστική τοξικότητα διαγνώστηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και ελάττωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) (αρουραίοι και σκύλοι). Η οστική τοξικότητα σε νεαρούς ενήλικες αρουραίους και σκύλους παρουσιάστηκε σε εκθέσεις ≥ 5 φορές την έκθεση σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς. Οστική τοξικότητα παρουσιάστηκε σε νεαρούς μολυσμένους πιθήκους σε πολύ υψηλές εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση (≥ 40 φορές την έκθεση σε ασθενείς). Τα ευρήματα των μελετών στους αρουραίους και τους πιθήκους έδειξαν φαρμακοεξαρτώμενη ελάττωση της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου, με πιθανή δευτερογενή μείωση της ΟΠ.

Μελέτες γονοτοξικότητας κατέδειξαν θετικά αποτελέσματα στην *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος ποντικού, αμφίβολα αποτελέσματα σε ένα από τα στελέχη που χρησιμοποιήθηκαν στο τεστ Ames και ήπια θετικά αποτελέσματα στη δοκιμασία UDS σε πρωτογενή ηπατοκύτταρα αρουραίου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού οστών ποντικού.

Μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς έδειξαν μόνο χαμηλή συχνότητα εμφάνισης όγκων του δωδεκαδακτύλου σε υπερβολικά υψηλή δόση σε ποντικούς. Αυτοί οι όγκοι δεν φαίνεται να σχετίζονται με ανθρώπους.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, το tenofovir disoproxil μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε περι- και μεταγεννητικές μελέτες τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Η δραστική ουσία tenofovir disoproxil και τα κύρια προϊόντα μετασχηματισμού της είναι ανθεκτικά στο περιβάλλον.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Croscarmellose sodium

Μονοϋδρική λακτόζη

Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Άμυλο προζελατινοποιημένο

Επικάλυψη με υμένιο

Τριοξική γλυκερόλη (E1518)

Υπρομελλόζη (E464)

Μονοϋδρική λακτόζη

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πώμα ασφαλείας για παιδιά φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο, που περιέχουν 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/200/004

EU/1/01/200/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 5 Φεβρουαρίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Δεκεμβρίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viread 163 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 163 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 104 mg lactose (ως monohydrate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, λευκού χρώματος και στρογγυλού σχήματος, διαμέτρου 10,7 mm, που φέρουν στη μία τους πλευρά χαραγμένο «GSI» και στην άλλη τους πλευρά «200».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Λοίμωξη από HIV-1

Τα Viread 163 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας 6 έως < 12 ετών, που ζυγίζουν από 22 kg έως λιγότερο από 28 kg, με αντοχή σε NRTI ή τοξικότητες που αποκλείουν τη χρήση παραγόντων πρώτης γραμμής.

Η επιλογή του Viread για τη αγωγή ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 οι οποίοι έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία πρέπει να βασίζεται στην ατομική δοκιμή αντοχής ή/και στο ιστορικό θεραπείας κάθε ασθενούς.

Λοίμωξη ηπατίτιδας B

Τα Viread 163 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών, που ζυγίζουν από 22 kg έως λιγότερο από 28 kg, με:

- αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και ενδείξεις ενεργής νόσου του ανοσοποιητικού, δηλ. ενεργή ιική αντιγραφή και επιμένοντα αυξημένα επίπεδα ALT ορού, ή ιστολογικές ενδείξεις μέτριας έως σοβαρής φλεγμονής και/ή ίνωσης. Αναφορικά με την απόφαση έναρξης της θεραπείας στους παιδιατρικούς ασθενείς, βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή πρέπει να χορηγηθεί από γιατρό εξειδικευμένο στη θεραπεία HIV λοιμώξεων και/ή τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B.

Δοσολογία

HIV-1 και χρόνια ηπατίτιδα Β

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1 και της χρόνιας ηπατίτιδας Β παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας 6 έως < 12 ετών, που ζυγίζουν 22 kg έως < 28 kg, οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, είναι ένα δισκίο των 163 mg μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενο από του στόματος μαζί με την τροφή.

Παρακαλούμε ανατρέξτε στις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα Viread 123 mg και 204 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV-1 και της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών, που ζυγίζουν 17 kg έως < 22 kg και 28 kg έως < 35 kg, αντίστοιχα.

Το Viread είναι επίσης διαθέσιμο ως 33 mg/g κόκκοι για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1 και της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως < 12 ετών, που ζυγίζουν < 17 kg ή οι οποίοι δεν είναι ικανοί να καταπιούν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Viread 33 mg/g κόκκοι.

Η απόφαση για τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών θα πρέπει να βασίζεται στην προσεκτική εξέταση των εξατομικευμένων αναγκών του ασθενούς και με αναφορά στις τρέχουσες παιδιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της τιμής των αρχικών ιστολογικών πληροφοριών. Τα οφέλη της μακροχρόνιας ιολογικής καταστολής με τη συνέχιση της θεραπείας πρέπει να σταθμίζονται έναντι του κινδύνου της παρατεταμένης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης ανθεκτικού ιού ηπατίτιδας Β και της αβεβαιότητας σχετικά με τον μακροχρόνιο αντίκτυπο της οστικής και νεφρικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ALT ορού θα πρέπει να είναι σταθερά αυξημένη για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών με αντιροπούμενη ηπατική νόσο λόγω HBeAg θετικής χρόνιας ηπατίτιδας Β, και για τουλάχιστον 12 μήνες στους ασθενείς με HBeAg αρνητική νόσο.

Διάρκεια της θεραπείας σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας είναι άγνωστη. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας ως εξής:

- Στους HBeAg θετικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 12 μήνες αφού επιβεβαιωθεί η HBe ορομετατροπή (HBeAg αρνητικοποίηση και HBV DNA αρνητικοποίηση με αντι-HBe ανίχνευση σε δύο διαδοχικά δείγματα ορού με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 3-6 μηνών) ή μέχρι την HBs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξουν ενδείξεις για απώλεια αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Τα επίπεδα ALT και HBV DNA ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά από τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση οποιασδήποτε όψιμης ιολογικής υποτροπής.
- Στους HBeAg αρνητικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την HBs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξουν ενδείξεις για απώλεια αποτελεσματικότητας. Μπορεί να εξεταστεί, επίσης, το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας μετά από την επίτευξη σταθερής ιολογικής καταστολής (δηλ. για τουλάχιστον 3 έτη) αρκεί τα επίπεδα ALT και HBV DNA να παρακολουθούνται τακτικά μετά από τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση τυχόν όψιμης ιολογικής υποτροπής. Σε περίπτωση παρατεταμένης θεραπείας για περισσότερο από 2 έτη, συνιστάται τακτική επαναξιολόγηση για να επιβεβαιωθεί ότι η συνέχιση της επιλεγμένης θεραπείας παραμένει κατάλληλη για τον ασθενή.

Δόση που παραλείφθηκε

Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Viread εντός 12 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Viread μαζί με τροφή όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό του δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του

Viread για περισσότερο από 12 ώρες και πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη του Viread, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό αφού περάσει περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του Viread, δεν χρειάζεται να πάρει άλλη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αν τα Viread 163 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διακοπούν σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ένδειξη έξαρσης της ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 ή σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα Viread 163 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να λαμβάνονται μία φορά την ημέρα, από του στόματος μαζί με την τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Δοκιμασία αντισωμάτων HIV πρέπει να παρέχεται σε όλους τους ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με tenofovir disoproxil (βλ. παρακάτω *Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV-1 και ηπατίτιδα Β*).

Ηπατίτιδα Β

Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι το tenofovir disoproxil δεν έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV σε άλλους μέσω σεξουαλικής επαφής ή μόλυνσης μέσω του αίματος. Θα πρέπει να εξακολουθήσουν να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις.

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

- Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide.
- Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipiroxil.
- Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανασίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Θεραπεία τριπλού συνδυασμού με νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια

Έχουν υπάρξει αναφορές με υψηλό ποσοστό ιολογικής αποτυχίας και ανάπτυξης αντοχής σε πρώιμο στάδιο σε ασθενείς με HIV, όταν το tenofovir disoproxil συνδυάστηκε με λαμιβουδίνη και abacavir, όπως επίσης και με λαμιβουδίνη και διδανασίνη ως θεραπευτικό σχήμα εφ' άπαξ ημερησίως.

Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά στον ενήλικο πληθυσμό

Επιδράσεις στους νεφρούς

Το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Νεφρική έκπτωση, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη, υποφωσφαταιμία και κεντρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi), έχουν αναφερθεί στην κλινική πράξη με τη χρήση του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.8).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική ασφάλεια για το tenofovir έχει μελετηθεί μόνο σε πολύ μικρό βαθμό σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min).

Επιδράσεις στα οστά

Οστικές διαταραχές, όπως οστεομαλακία, οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν ως επίμονο ή επιδεινούμενο οστικό άλγος και, σπάνια, να συντελέσουν σε κατάγματα, ενδεχομένως να συνδέονται με επαγόμενη από το tenofovir disoproxil εγγύς νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Μειώσεις της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) έχουν παρατηρηθεί με το tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας έως και 144 εβδομάδων σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV ή τον ιό HBV (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Αυτές οι μειώσεις της ΟΠ γενικά βελτιώθηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tenofovir disoproxil ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης.

Γενικά, λαμβανομένων υπόψη των οστικών διαταραχών που συνδέονται με το tenofovir disoproxil και των περιορισμένων μακροπρόθεσμων δεδομένων για την επίδραση του tenofovir disoproxil στην υγεία των οστών και στον κίνδυνο καταγμάτων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση ή με ιστορικό καταγμάτων των οστών.

Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης οστικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη επιστημονική συμβουλή.

Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά στον παιδιατρικό πληθυσμό

Υπάρχουν αβεβαιότητες σε σχέση με τις μακροχρόνιες επιδράσεις της οστικής και της νεφρικής τοξικότητας. Επιπλέον, η αναστρεψιμότητα της νεφρικής τοξικότητας δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί πλήρως. Συνεπώς, συνιστάται μια διεπιστημονική προσέγγιση για την επαρκή εκτίμηση κατά περίπτωση της ισορροπίας οφελών/κινδύνων της θεραπείας, την απόφαση της κατάλληλης παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της απόφασης για την απόσυρση της θεραπείας) και την εξέταση της ανάγκης για συμπλήρωση.

Επιδράσεις στους νεφρούς

Έχουν αναφερθεί νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμβατές με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας 2 έως < 12 ετών, στην κλινική μελέτη GS-US-104-0352 (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Νεφρική παρακολούθηση

Συνιστάται η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης και φώσφορος ορού) σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με tenofovir disoproxil όπως επίσης και η παρακολούθησή της μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες αγωγής, μετά από τρεις μήνες αγωγής και στη συνέχεια κάθε τρεις έως έξι μήνες σε ασθενείς χωρίς νεφρικούς παράγοντες κινδύνου. Για ασθενείς σε κίνδυνο για νεφρική δυσλειτουργία, απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Νεφρική διαχείριση

Αν ο φώσφορος ορού επιβεβαιωθεί ότι είναι < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) σε κάθε παιδιατρικό ασθενή που λαμβάνει tenofovir disoproxil, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να επανεξεταστεί εντός μιας

εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριπάθεια). Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης νεφρικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η συμβουλή νεφρολόγου προκειμένου να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil. Η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωρισθεί κάποια άλλη αιτία.

Συγχορήγηση και κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας

Η χρήση του tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φοσκαρνέτη, γκανσυκλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη-2). Αν η ταυτόχρονη χορήγηση του tenofovir disoproxil με νεφροτοξικές ουσίες είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία.

Περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά την έναρξη υψηλής δόσης ή πολλαπλών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil και με παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν το tenofovir disoproxil συγχορηγείται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

Υψηλότερος κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με αναστολέα πρωτεάσης ενισχυμένο με ritonavir ή cobicistat. Απαιτείται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου, η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Το tenofovir disoproxil δεν έχει κλινικά αξιολογηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία εκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό, συμπεριλαμβανομένων των μεταφεροσών πρωτεϊνών *human organic anion transporter* (hOAT) 1 και 3 ή MRP 4 (π.χ. cidofovir, ένα γνωστό νεφροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν). Αυτές οι νεφρικές μεταφερούσες πρωτεΐνες ενδέχεται να είναι υπεύθυνες για τη σωληναριακή έκκριση και εν μέρει, τη νεφρική απέκκριση του tenofovir και του cidofovir. Συνεπώς, η φαρμακοκινητική αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία εκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό συμπεριλαμβανομένων των μεταφεροσών πρωτεϊνών hOAT 1 και 3 ή MRP 4, μπορεί να μεταβληθεί αν χορηγηθούν ταυτόχρονα. Εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο, δεν ενδείκνυται η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απεκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό, αλλά αν είναι αναπόφευκτο, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Το tenofovir disoproxil δεν πρέπει να χορηγηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και πρέπει να διακοπεί σε παιδιατρικούς ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil.

Επιδράσεις στα οστά

Το Viread μπορεί να προκαλέσει μείωση της ΟΠ. Δεν υπάρχει βεβαιότητα ως προς τις επιδράσεις των σχετιζόμενων με το tenofovir disoproxil μεταβολών της ΟΠ στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον κίνδυνο μελλοντικών καταγμάτων (βλ. παράγραφο 5.1).

Επί ανίχνευσης ή υπόνοιας οστικών διαταραχών στους παιδιατρικούς ασθενείς, πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη επιστημονική συμβουλή ενδοκρινολόγου ή/και νεφρολόγου.

Ηπατική νόσος

Το tenofovir και το tenofovir disoproxil δεν μεταβολίζονται από τα ηπατικά ένζυμα. Μια φαρμακοκινητική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική φαρμακοκινητική μεταβολή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Εξάρσεις ηπατίτιδας

Εξάρσεις κατά τη θεραπεία: Αυθόρμητες εξάρσεις στη χρόνια ηπατίτιδα Β είναι σχετικά συχνές και χαρακτηρίζονται από παροδικές αυξήσεις στην ALT ορού. Μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας, η ALT ορού μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με αντιροπούμενη ηπατική νόσο, αυτές οι αυξήσεις στην ALT ορού γενικά δεν συνοδεύονται από αύξηση στις συγκεντρώσεις χολερυθρίνης ορού ή στην έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης. Οι ασθενείς με κίρρωση μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης μετά από μια έξαρση της ηπατίτιδας και συνεπώς, πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εξάρσεις μετά τη διακοπή της θεραπείας: Οξεία έξαρση της ηπατίτιδας αναφέρθηκε επίσης σε ασθενείς που είχαν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα Β. Οι εξάρσεις μετά τη θεραπεία συνήθως σχετίζονται με αύξηση του HBV DNA και στην πλειοψηφία τους φαίνεται ότι είναι αυτοπεριοριζόμενες. Εν τούτοις, έχουν αναφερθεί σοβαρές εξάρσεις, συμπεριλαμβανομένων και θανάτων. Η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε επαναλαμβανόμενα διαστήματα με κλινικό και εργαστηριακό επακόλουθο έλεγχο για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Εάν χρειάζεται, μπορεί να δικαιολογείται η συνέχιση της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της θεραπείας, εφόσον η έξαρση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

Οι ηπατικές εξάρσεις είναι ιδιαίτερες σοβαρές και ορισμένες φορές μοιραίες σε ασθενείς με μη αντιροπούμενη ηπατική νόσο.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από ηπατίτιδα C ή D: Δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του tenofovir σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C ή D.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV-1 και ηπατίτιδα Β: Λόγω του κινδύνου ανάπτυξης ανοχής του HIV, το tenofovir disoproxil πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως μέρος μιας κατάλληλης συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τους ιούς HIV/HBV. Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART) και πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε αυτή την κατηγορία των ασθενών, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή ή η οριστική παύση της θεραπείας. Εν τούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι αυξήσεις στην ALT μπορεί να αποτελούν μέρος της κάθαρσης HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir, βλ. παραπάνω *Εξάρσεις ηπατίτιδας*.

Χρήση με συγκεκριμένους αντιικούς παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C

Έχει διαπιστωθεί ότι η συγχορήγηση tenofovir disoproxil με ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir αυξάνει τις συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα, ειδικότερα στην περίπτωση που χρησιμοποιείται μαζί με κάποια αγωγή για τον HIV που περιέχει tenofovir disoproxil και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ritonavir ή cobicistat). Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil στο πλαίσιο της παρουσίας ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και κάποιου φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι και τα πιθανά οφέλη που σχετίζονται με τη συγχορήγηση ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir με tenofovir disoproxil όταν δίνονται σε συνδυασμό με κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV (π.χ. atazanavir ή darunavir), ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ταυτόχρονα με tenofovir disoproxil και κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/και μετά τη γέννηση σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα· οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες ή/και εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης, κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV ή/και μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Εκδοχα

Τα Viread 163 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Με βάση τα αποτελέσματα *in vitro* πειραμάτων και τη γνωστή οδό απέκκρισης του tenofovir, η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων του tenofovir με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, με τη μεσολάβηση του CYP450, είναι μικρή.

Η συγχορήγηση δεν συνιστάται

Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide.

Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipivoxil.

Διδανοσίνη

Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τη νεφρική οδό

Εφόσον το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με φαρμακευτικά προϊόντα που ελαττώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται για ενεργό σωληναριακή απέκκριση μέσω των μεταφεροσών πρωτεϊνών hOAT 1, hOAT 3 ή MRP 4 (π.χ. cidofovir) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir ή/και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό.

Η χρήση του tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φοσκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένου ότι το tacrolimus μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, συνιστάται στενή παρακολούθηση, όταν συγχορηγείται με tenofovir disoproxil.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του tenofovir disoproxil και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔»), δύο φορές ημερησίως ως «b.i.d.» και μία φορά ημερησίως ως «q.d.»).

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του tenofovir disoproxil και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
ANTI-ΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντιρετροϊκά		
Αναστολείς πρωτεασών		
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%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Καμία σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Καμία σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
NRTIs		
Διδανοσίνη	Η συγχορήγηση tenofovir disoproxil με διδανοσίνη οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη.	<p>Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).</p> <p>Η αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε θανατηφόρες. Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξαιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δόση 250 mg διδανοσίνης συγχορηγούμενη με θεραπεία tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.</p>
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Το tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipivoxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχωρήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Αντικοί παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχωρήγησης tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir και atazanavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με ledipasvir/sofosbuvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με ledipasvir/sofosbuvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και atazanavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και lopinavir/ritonavir, δύνανται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Η συγχορήγηση sofosbuvir/velpatasvir και efavirenz αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του velpatasvir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση sofosbuvir/velpatasvir με θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν efavirenz δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και darunavir/ritonavir, δύνανται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg 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-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

¹ Δεδομένα που προκύπτουν από τη χορήγηση δόσης ταυτόχρονα με ledipasvir/sofosbuvir. Η κλιμακωτή χορήγηση (με διαφορά 12 ωρών) έδωσε παρόμοια αποτελέσματα.

² Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης του sofosbuvir.

³ Μελέτη που πραγματοποιήθηκε με επιπλέον voxilaprevir 100 mg ώστε να επιτευχθούν οι εκθέσεις του voxilaprevir που αναμένονται σε ασθενείς με λοίμωξη HCV.

Μελέτες που διενεργήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το tenofovir disoproxil συγχορηγήθηκε με emtricitabine, λαμβουδίνη, ινδιναβίρη, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ενισχυμένου με ritonavir), μεθαδόνη, ribavirin, rifampicin, tacrolimus ή το ορμονικό αντισυλληπτικό norgestimate/ethinyl oestradiol.

Το tenofovir disoproxil πρέπει να λαμβάνεται με την τροφή, καθώς η τροφή αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του tenofovir (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα από μεγάλο αριθμό εγκύων γυναικών (περισσότερες από 1.000 περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβryo/νεογνό σχετιζόμενης με το tenofovir disoproxil. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση του tenofovir disoproxil θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν αυτή κρίνεται απαραίτητη.

Στη βιβλιογραφία, η έκθεση στο tenofovir disoproxil κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης έχει καταδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV από τη μητέρα στο βρέφος εάν το tenofovir disoproxil χορηγηθεί στη μητέρα, επιπρόσθετα της χορήγησης ανοσοσφαιρίνης κατά της ηπατίτιδας B και εμβολίου κατά της ηπατίτιδας B στα βρέφη.

Σε τρεις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, συνολικά 327 έγκυες γυναίκες με χρόνια HBV λοίμωξη έλαβαν tenofovir disoproxil (245 mg) μία φορά την ημέρα από την 28η έως την 32η εβδομάδα κύησης έως και 1 με 2 μήνες μετά τον τοκετό. Οι γυναίκες και τα βρέφη παρακολουθούνταν για έως 12 μήνες μετά τον τοκετό. Δεν προέκυψε κανένα σήμα ασφάλειας από αυτά τα δεδομένα.

Θηλασμός

Ως γενικός κανόνας, εάν το νεογνό λάβει επαρκή προληπτική αγωγή για ηπατίτιδα Β κατά τον τοκετό, μια μητέρα με ηπατίτιδα Β μπορεί να θηλάσει το βρέφος της.

Το tenofovir απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε πολύ χαμηλά επίπεδα και η έκθεση των βρεφών μέσω του μητρικού γάλακτος θεωρείται αμελητέα. Αν και τα μακροπρόθεσμα δεδομένα είναι περιορισμένα, δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα βρέφη και οι μητέρες με HBV λοίμωξη που χρησιμοποιούν tenofovir disoproxil μπορούν να θηλάσουν.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι μητέρες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γονιμότητα

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις του tenofovir disoproxil στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις του tenofovir disoproxil στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι αναφέρθηκε ζάλη κατά τη θεραπεία με tenofovir disoproxil.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

HIV-1 και ηπατίτιδα Β: Σε ασθενείς που λαμβάνουν tenofovir disoproxil, έχουν αναφερθεί σπάνια συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας, νεφρική έκπτωση και όχι συχνά συμβάντα κεντρικής σωληναριοπάθειας (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) που μερικές φορές οδηγούν σε οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα). Συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας για ασθενείς που λαμβάνουν Viread (βλ. παράγραφο 4.4).

HIV-1: Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες ως αποτέλεσμα της θεραπείας με το tenofovir disoproxil, σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες. Αυτές οι αντιδράσεις κυμαίνονται συνήθως από ήπια έως μέτρια γαστρεντερικά συμβάντα. Περίπου το 1% των ενηλίκων ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το tenofovir disoproxil διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των γαστρεντερικών συμβάντων.

Ηπατίτιδα Β: Περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες ως αποτέλεσμα της θεραπείας με το tenofovir disoproxil, οι περισσότερες από τις οποίες είναι ήπιες. Σε κλινικές μελέτες ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HBV, η πιο συχνά εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στο tenofovir disoproxil ήταν η ναυτία (5,4%).

Οξεία έξαρση της ηπατίτιδας αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν τη θεραπεία καθώς και σε ασθενείς που είχαν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα Β (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Κλινικές μελέτες HIV-1: Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στο tenofovir disoproxil βασίζεται σε δεδομένα από κλινικές μελέτες και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δεδομένα κλινικών μελετών HIV-1 βασίζεται στην εμπειρία από δύο μελέτες σε 653 ενήλικες ασθενείς που είχαν δεχθεί αγωγή στο παρελθόν, έλαβαν tenofovir disoproxil (n = 443) ή εικονικό φάρμακο (n = 210) σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για 24 εβδομάδες και επίσης σε μία διπλή τυφλή συγκριτική ελεγχόμενη μελέτη στην οποία 600 πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες ασθενείς έλαβαν αγωγή με

tenofovir disoproxil 245 mg (n = 299) ή σταβουδίνη (n = 301) σε συνδυασμό με λαμβουδίνη ή εφαιβιρένζη για 144 εβδομάδες.

Κλινικές μελέτες ηπατίτιδας Β: Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δεδομένα κλινικών μελετών HBV βασίζεται κυρίως στην εμπειρία από δύο διπλά τυφλές συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες, στις οποίες 641 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg καθημερινά (n = 426) ή adefovir dipivoxil 10 mg καθημερινά (n = 215) για 48 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη συνεχιζόμενη θεραπεία για 384 εβδομάδες ήταν συμβατές με το προφίλ ασφαλείας του tenofovir disoproxil. Μετά από μια αρχική μείωση περίπου -4,9 ml/min (με χρήση της εξίσωσης Cockcroft Gault) ή -3,9 ml/min/1,73 m² (με χρήση της εξίσωσης τροποποίησης της διαίτας στη νεφρική νόσο [MDRD]) μετά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας, ο ρυθμός της ετήσιας μείωσης μετά την έναρξη της θεραπείας της νεφρικής λειτουργίας που αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν -1,41 ml/min ανά έτος (με χρήση της εξίσωσης Cockcroft Gault) και -0,74 ml/min/1,73 m² ανά έτος (με χρήση της εξίσωσης MDRD).

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο: Το προφίλ ασφαλείας του tenofovir disoproxil σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο αξιολογήθηκε σε μία διπλά τυφλή, ενεργά ελεγχόμενη μελέτη (GS-US-174-0108) στην οποία οι ενήλικες ασθενείς έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 45) ή emtricitabine συν tenofovir disoproxil (n = 45) ή entecavir (n = 22) για 48 εβδομάδες.

Στο σκέλος της θεραπείας με tenofovir disoproxil, 7% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας, 9% των ασθενών παρουσίασαν επιβεβαιωμένη αύξηση στη κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή επιβεβαιωμένο φώσφορο ορού < 2 mg/dl μέχρι την 48η εβδομάδα. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του συνδυασμού του σκέλους που περιείχε tenofovir και του σκέλους που περιείχε entecavir. Μετά από 168 εβδομάδες, 16% (7/45) της ομάδας του tenofovir disoproxil, 4% (2/45) της ομάδας της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 14% (3/22) της ομάδας του entecavir παρουσίασαν αποτυχία ανεκτικότητας. Δέκα τρία τοις εκατό (6/45) της ομάδας του tenofovir disoproxil, 13% (6/45) της ομάδας της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 9% (2/22) της ομάδας του entecavir είχαν επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή επιβεβαιωμένο φώσφορο ορού < 2 mg/dl.

Κατά την 168η εβδομάδα, σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, το ποσοστό θανάτου ήταν 13% (6/45) στην ομάδα του tenofovir disoproxil, 11% (5/45) στην ομάδα της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 14% (3/22) στην ομάδα του entecavir. Το ποσοστό ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ήταν 18% (8/45) στην ομάδα του tenofovir disoproxil, 7% (3/45) στην ομάδα της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 9% (2/22) στην ομάδα του entecavir.

Οι ασθενείς με υψηλό βαθμό CPT κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν πιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με αντοχή στη λαμβουδίνη: Δεν αναγνωρίστηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες στο tenofovir disoproxil από μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (GS-US-174-0121) στην οποία 280 ασθενείς με αντοχή στη λαμβουδίνη έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 141) ή emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 139) για 240 εβδομάδες.

Παρακάτω παρουσιάζονται ανά σύστημα, κατηγορία οργάνου και συχνότητα οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται (τουλάχιστον πιθανολογείται) να συσχετίζονται με τη θεραπεία. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Πίνακας 2: Συνοπτική περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil βάσει των κλινικών μελετών και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία

Συχνότητα	Tenofovir disoproxil
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	
Πολύ συχνές:	υποφωσφαταιμία ¹
Όχι συχνές:	υποκαλιαιμία ¹
Σπάνιες:	γαλακτική οξέωση
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές:	ζάλη
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	
Πολύ συχνές:	διάρροια, εμετός, ναυτία
Συχνές:	μετεωρισμός
Όχι συχνές:	παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	
Συχνές:	αυξημένες αμινοτρανφεράσες
Σπάνιες:	ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Πολύ συχνές:	εξάνθημα
Σπάνιες:	αγγειοίδημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	
Συχνές:	μειωμένη οστική πυκνότητα ³
Όχι συχνές:	ραβδομύλωση ¹ , μυϊκή αδυναμία ¹
Σπάνιες:	οστεομαλακία (που εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) ^{1,2} , μυοπάθεια ¹
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	
Όχι συχνές:	αυξημένη κρεατινίνη, κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi)
Σπάνιες:	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, οξεία σωληναριακή νέκρωση, νεφρίτις (συμπεριλαμβανομένης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας) ² , νεφρογενής άποιος διαβήτης
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Πολύ συχνές:	καταβολή

¹ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιώδως συσχετιζόμενη με το tenofovir disoproxil στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.

² Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή στο διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης στο tenofovir disoproxil. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκτεθεί στο tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και το διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης (n = 7,319).

³ Η συχνότητα αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας εκτιμήθηκε βάσει δεδομένων ασφάλειας που προέκυψαν από διαφορετικές κλινικές μελέτες με το TDF σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV. Βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

HIV-1 και ηπατίτιδα Β:

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς το Viread μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη συνιστάται η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 *Περίληψη του προφίλ ασφάλειας*). Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (όπως ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη, προχωρημένη λοίμωξη HIV, ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα) έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλιπή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαλακτική οξέωση

Έχουν αναφερθεί περιστατικά γαλακτικής οξέωσης με το tenofovir disoproxil ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά. Οι ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης, όπως ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν γαλακτική οξέωση έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρή γαλακτική οξέωση

κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων εκβάσεων.

HIV-1:

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε λοιμώξεις από ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατίτιδα Β:

Εξάρσεις ηπατίτιδας κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Σε μελέτες με πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσίδια ασθενείς, αυξήσεις στην ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας >10 φορές το ΑΦΟ (Ανώτατο Φυσιολογικό Όριο) και >2 φορές την τιμή κατά την έναρξη εμφανίστηκαν στο 2,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με tenofovir disoproxil. Οι αυξήσεις στην ALT είχαν διάμεσο χρόνο μέχρι την έναρξη 8 εβδομάδες, επιλύθηκαν με τη συνέχιση της θεραπείας και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, συσχετίστηκαν με $\geq 2 \log_{10}$ αντίγραφα/ml μείωση στο ιικό φορτίο που προηγήθηκε ή συνέπεσε με την αύξηση της ALT. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξάρσεις ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV, παρουσιάστηκαν κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις εξάρσεων ηπατίτιδας, μετά τη διακοπή της θεραπείας για τον ιό HBV (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες (μελέτες GS-US-104-0321 και GS-US-104-0352) σε 184 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 έως < 18 ετών) που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 93) ή εικονικό φάρμακο/ενεργό συγκριτικό παράγοντα (n = 91) σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες για 48 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του tenofovir disoproxil στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 *Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών* και 5.1).

Μειώσεις της ΟΠ έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε εφήβους που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που έλαβαν tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε παιδιά που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που άλλαξαν σε tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που παρέμειναν στην αγωγή τους που περιείχε σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 8 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς (9,0%) που εκτέθηκαν στο tenofovir disoproxil (διάμεση έκθεση στο tenofovir disoproxil 331 εβδομάδες) διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πέντε ασθενείς (5,6%) είχαν εργαστηριακά

ευρήματα που ήταν κλινικά συμβατά με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, 4 εκ των οποίων διέκοψαν τη θεραπεία με το tenofovir disoproxil. Επτά ασθενείς είχαν τιμές υπολογιζόμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) μεταξύ 70 και 90 ml/min/1,73 m². Μεταξύ αυτών, 3 ασθενείς εμφάνισαν κλινικά σημαντική μείωση στον υπολογιζόμενο GFR η οποία βελτιώθηκε μετά τη διακοπή του tenofovir disoproxil.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη (μελέτη GS-US-174-0115) σε 106 εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως <18 ετών) με χρόνια ηπατίτιδα Β, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) ή εικονικό φάρμακο (n = 54) για 72 εβδομάδες και στην τυχαιοποιημένη μελέτη (μελέτη GS-US-174-0144) σε 89 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (ηλικίας 2 έως <12 ετών) που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 60) ή εικονικό φάρμακο (n = 29) για 48 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του tenofovir disoproxil στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 Συνοπτική περιήληψη ανεπιθύμητων ενεργειών και 5.1).

Μειώσεις της ΟΠ έχουν παρατηρηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <18 ετών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HBV. Οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που έλαβαν tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Εξάρσεις ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HBV, έχει παρουσιαστεί κλινική και εργαστηριακή απόδειξη της ηπατίτιδας μετά τη διακοπή του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.3) και πρέπει να εφαρμοστεί η συνήθης υποστηρικτική θεραπεία, όπως απαιτείται.

Θεραπεία

Το tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Η διάμεση κάθαρση του tenofovir με αιμοκάθαρση είναι 134 ml/min. Δεν είναι γνωστό εάν το tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικό για συστηματική χρήση, νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05AF07

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το tenofovir disoproxil fumarate είναι το φουμαρικό άλας του προφαρμάκου tenofovir disoproxil. Το tenofovir disoproxil απορροφάται και μετατρέπεται στην ενεργή ουσία tenofovir, η οποία είναι ένα ανάλογο μονοφωσφορικού νουκλεοσιδίου (νουκλεοτίδιο). Στη συνέχεια, το tenofovir μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη tenofovir diphosphate, ένα υποχρεωτικό τερματιστή αλυσίδας, από κυτταρικά ένζυμα συνεχούς έκφρασης. Το tenofovir diphosphate εμφανίζει ενδοκυτταρικό χρόνο ημιζωής 10 ωρών σε ενεργοποιημένα μονοπύρνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) και 50 ωρών σε εν ηρεμία μονοπύρνα κύτταρα. Το tenofovir diphosphate αναστέλλει την ανάστροφη μεταγραφάση HIV-1 και την πολυμεράση HBV με άμεσο ανταγωνισμό δέσμευσης στο φυσικό δεσοξυριβονουκλεοτίδιο-υπόστρωμα, καθώς και με τερματισμό της αλυσίδας του DNA μετά την ενσωμάτωση στο DNA. Το tenofovir diphosphate είναι ασθενής αναστολέας των κυτταρικών πολυμερασών α , β και γ . Σε συγκεντρώσεις μέχρι 300 $\mu\text{mol/l}$, επίσης δεν έχει διαπιστωθεί επίδραση του tenofovir στη σύνθεση του μιτοχondριακού DNA ή στην παραγωγή γαλακτικού οξέος, σε δοκιμασίες *in vitro*.

Δεδομένα σχετικά με τον HIV

HIV αντι-ικκή δράση in vitro: Η συγκέντρωση του tenofovir που απαιτείται για 50% αναστολή (EC_{50}) του αρχέγονου εργαστηριακού στελέχους HIV-1_{IIIIB} είναι 1-6 $\mu\text{mol/l}$ σε λεμφοειδείς κυτταρικές γραμμές και 1,1 $\mu\text{mol/l}$ ενάντια σε πρωτογενείς απομονωμένους ιούς HIV-1 του υποτύπου B σε PBMCs. Επίσης, το tenofovir είναι ενεργό ενάντια στους υποτύπους A, C, D, E, F, G και O και ενάντια στον HIV_{BaL} σε πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα. Το tenofovir εμφανίζεται δραστικό *in vitro* ενάντια στον HIV-2, με EC_{50} ίση με 4,9 $\mu\text{mol/l}$ σε κύτταρα MT-4.

Αντοχή: Έχουν επιλεγεί *in vitro* και σε ορισμένους ασθενείς στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο tenofovir και μια K65R μετάλλαξη στην ανάστροφη μεταγραφάση (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια). Το tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς υπό προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή με στελέχη που περιλαμβάνουν την K65R μετάλλαξη (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, μια K70E υποκατάσταση στην ανάστροφη μεταγραφάση του HIV-1 έχει επιλεγεί από το tenofovir και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία χαμηλού επιπέδου στο tenofovir.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί θεραπεία αξιολόγησαν την αντι-HIV δράση του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι στελεχών του HIV-1 με αντοχή στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ασθενείς με HIV που εκφράζει 3 ή περισσότερες μεταλλάξεις που συσχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης (TAMs) και περιλαμβάνουν, είτε την M41L είτε την L210W μετάλλαξη της ανάστροφης μεταγραφάσης, επέδειξαν μειωμένη ανταπόκριση στην αγωγή με tenofovir disoproxil 245 mg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε ενήλικες ασθενείς που έχουν ήδη δεχθεί αγωγή και πρωτοθεραπευόμενους με HIV-1 λοίμωξη έχει αποδειχθεί σε μελέτες διάρκειας 48 εβδομάδων και 144 εβδομάδων, αντίστοιχα.

Στη μελέτη GS-99-907 χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο ή το tenofovir disoproxil 245 mg σε 550 ενήλικες ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί αγωγή για 24 εβδομάδες. Κατά την έναρξη της δοκιμής ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4 ήταν 427 κύτταρα/ mm^3 , η μέση τιμή HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 3,4 \log_{10} αντίγραφα/ml (το 78% των ασθενών είχε ικό φορτίο < 5.000 αντίγραφα/ml) και η μέση διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας HIV ήταν 5,4 χρόνια. Η γονοτυπική ανάλυση των απομονωμένων ιών HIV κατά την έναρξη από 253 ασθενείς έδειξε ότι το 94% των ασθενών παρουσίασε ανθεκτικές μεταλλάξεις HIV-1 που σχετίζονταν με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, το 58% παρουσίασε μεταλλάξεις που σχετίζονταν με πρωτεασικούς

αναστολείς και το 48% παρουσίασε μεταλλάξεις που σχετίζονταν με μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Κατά την 24^η εβδομάδα, η μέση, χρονικά σταθμισμένη μεταβολή από την τιμή κατά την έναρξη όσον αφορά τα HIV-1 RNA επίπεδα στο πλάσμα (DAVG₂₄) ήταν $-0,03 \log_{10}$ αντίγραφα/ml και $-0,61 \log_{10}$ αντίγραφα/ml για τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και του tenofovir disoproxil 245 mg ($p < 0,0001$). Κατά την 24^η εβδομάδα, παρατηρήθηκε μια σημαντική στατιστική διαφορά, υπέρ της αγωγής με το tenofovir disoproxil 245 mg, στη μέση, χρονικά σταθμισμένη μεταβολή (DAVG₂₄) του αριθμού κυττάρων CD4 από την έναρξη ($+13$ κύτταρα/ mm^3 για την ομάδα του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι -11 κυττάρων/ mm^3 για την ομάδα εικονικού φαρμάκου, τιμή $p = 0,0008$). Η αντι-ικική ανταπόκριση του tenofovir disoproxil ήταν παραμένουσα και για τις 48 εβδομάδες (DAVG₄₈ ήταν $-0,57 \log_{10}$ αντίγραφα/ml, το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 ή 50 αντίγραφα ήταν 41% και 18% αντίστοιχα) Οκτώ (2%) ασθενείς υπό tenofovir disoproxil 245 mg ανέπτυξαν την K65R μετάλλαξη εντός των πρώτων 48 εβδομάδων.

Η διάρκειας 144 εβδομάδων διπλή τυφλή, ενεργά ελεγχόμενη φάση της μελέτης GS-99-903, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι της σταβουδίνης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με λαμβουδίνη και εφραβιρένζη σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή θεραπεία ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη. Κατά την έναρξη η μέση τιμή των CD4 κυττάρων ήταν 279 κύτταρα/ mm^3 , το μέσο ιικό φορτίο ήταν $4,91 \log_{10}$ αντίγραφα/ml, το 19% των ασθενών είχαν συμπτωματική HIV-1 λοίμωξη και το 18% είχαν AIDS. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν βάσει των HIV-1 RNA και του αριθμού των CD4 κυττάρων κατά την έναρξη. Κατά την έναρξη, το 43% των ασθενών είχαν ιικό φορτίο > 100.000 αντίγραφα/ml και το 39% είχαν αριθμό CD4 κυττάρων < 200 κύτταρα/ml.

Με ανάλυση πρόθεσης θεραπείας, (ελλιπή δεδομένα και μετάταξη σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) θεωρήθηκαν ως αποτυχία), το ποσοστό ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 αντίγραφα/ml και 50 αντίγραφα/ml μετά 48 εβδομάδες θεραπείας ήταν 80% και 76% αντίστοιχα στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg σε σύγκριση με 84% και 80% του σκέλους της σταβουδίνης. Κατά την 144^η εβδομάδα το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 αντίγραφα/ml και 50 αντίγραφα/ml ήταν 71% και 68% αντίστοιχα στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg, σε σύγκριση με 64% και 63% στο σκέλος της σταβουδίνης.

Η κατά μέσο όρο αλλαγή από την έναρξη για το HIV-1 RNA και τον αριθμό των CD4 κυττάρων κατά την 48^η εβδομάδα θεραπείας ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες υπό θεραπεία ($-3,09$ και $-3,09 \log_{10}$ αντίγραφα/ml, $+169$ και 167 κύτταρα/ mm^3 στις ομάδες του tenofovir disoproxil 245 mg και σταβουδίνης αντίστοιχα). Κατά την 144^η εβδομάδα η μέση αλλαγή κατά την έναρξη παρέμεινε παρόμοια και στα δύο σκέλη της θεραπείας ($-3,07$ και $-3,03 \log_{10}$ αντίγραφα/ml $+263$ και $+283$ κύτταρα/ mm^3 στις ομάδες του tenofovir disoproxil 245 mg και της σταβουδίνης αντίστοιχα). Μία σταθερή ανταπόκριση στην θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg διαπιστώθηκε ασχέτως του αριθμού CD4 κυττάρων κατά την έναρξη.

Η K65R μετάλλαξη εμφανίστηκε σε ελαφρά υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (2,3% έναντι 0,7%). Η αντοχή στην εφραβιρένζη ή στην λαμβουδίνη είτε προηγείτο είτε συνέπιπτε με την ανάπτυξη της K65R σε όλες τις περιπτώσεις. Οκτώ ασθενείς είχαν HIV με έκφραση της K65R στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg, σε 7 εκ των οποίων εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 εβδομάδων της θεραπείας και στον τελευταίο την 96^η εβδομάδα. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω ανάπτυξη της K65R μέχρι την 144^η εβδομάδα. Ένας ασθενής στο σκέλος του tenofovir disoproxil ανέπτυξε την K70E υποκατάσταση στον ιό. Από γονοτυπικές και φαινοτυπικές αναλύσεις δεν υπήρξε ένδειξη άλλων οδών για ανάπτυξη αντοχής στο tenofovir.

Δεδομένα σχετικά με τον HBV

Αντι-ικική δράση HBV in vitro: Η αντι-ικική δράση *in vitro* του tenofovir κατά του HBV αξιολογήθηκε στην κυτταρική γραμμή HepG2 2.2.15. Οι τιμές EC₅₀ για το tenofovir ήταν στο εύρος από 0,14 έως 1,5 $\mu\text{mol/l}$, με τιμές CC₅₀ (50% συγκέντρωση κυτταροτοξικότητας) $>100 \mu\text{mol/l}$.

Αντοχή: Δεν αναγνωρίστηκαν HBV μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια). Σε αναλύσεις με κυτταρική βάση, τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtV173L, rtL180M και rtM204I/V που σχετίζονται με αντοχή στη λαμβουδίνη και στην τελμπιβουδίνη έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 0,7 έως 3,4 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V και rtM250V που σχετίζονται με αντοχή στο entecavir έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 0,6 έως 6,9 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtA181V και rtN236T που σχετίζονται με αντοχή στο adefovir έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 2,9 έως 10 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Οι ιοί που περιέχουν τη μετάλλαξη rtA181T παρέμειναν ευαίσθητοι στο tenofovir με τιμές EC₅₀ 1,5 φορά εκείνη του αρχέγονου ιού.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η επίδειξη του οφέλους του tenofovir disoproxil σε αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη νόσο βασίζεται σε ιολογικές, βιοχημικές και ορολογικές ανταποκρίσεις σε ενήλικες με HBeAg θετική ή HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β. Οι υπό θεραπεία ασθενείς περιελάμβαναν αυτούς που ήταν πρωτοθεραπευόμενοι, που είχαν λάβει αγωγή με λαμβουδίνη, αγωγή με adefovir dipivoxil και ασθενείς με μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη λαμβουδίνη ή/και αντοχή στο adefovir dipivoxil κατά την έναρξη της θεραπείας. Έχει καταδειχθεί όφελος με βάση τις ιστολογικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο.

Εμπειρία με ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο κατά την 48η εβδομάδα (μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103)

Τα αποτελέσματα 48 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες φάσης 3 που σύγκριναν το tenofovir disoproxil με το adefovir dipivoxil σε ενήλικες ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω. Η μελέτη GS-US-174-0103 διενεργήθηκε σε 266 (τυχαιοποιημένους και υπό θεραπεία) HBeAg θετικούς ασθενείς, ενώ η μελέτη GS-US-174-0102 διενεργήθηκε σε 375 (τυχαιοποιημένους και υπό θεραπεία) ασθενείς αρνητικούς για HBeAg και θετικούς για HBeAb.

Και στις δύο αυτές μελέτες, το tenofovir disoproxil ήταν σημαντικά ανώτερο σε σχέση με το adefovir dipivoxil για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο πλήρους ανταπόκρισης (οριζόμενο ως επίπεδα HBV DNA <400 αντίγραφα/ml και βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell). Η θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg συσχετίστηκε επίσης με σημαντικά υψηλότερες αναλογίες ασθενών με HBV DNA <400 αντίγραφα/ml σε σύγκριση με τη θεραπεία με adefovir dipivoxil 10 mg. Και οι δύο θεραπείες παρέιχαν παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την ιστολογική ανταπόκριση (οριζόμενη ως βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell) κατά την 48η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 3 παρακάτω).

Στη μελέτη GS-US-174-0103 σε μια σημαντικά υψηλότερη αναλογία ασθενών στην ομάδα tenofovir disoproxil από εκείνη στην ομάδα adefovir dipivoxil εμφανίστηκε ομαλοποιημένη η ALT και επετεύχθη αρνητικοποίηση του HBsAg κατά την 48η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 3 παρακάτω).

Πίνακας 3: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg αρνητικούς και HBeAg θετικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 48η εβδομάδα

Παράμετρος	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174 0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Πλήρης ανταπόκριση (%)^a	71*	49	67*	12
Ιστολογία Ιστολογική ανταπόκριση (%) ^b	72	69	74	68
Διάμεση μείωση HBV DNA από την έναρξη^c (log ₁₀ αντίγραφα/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7

Παράμετρος	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174 0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
HBV DNA (%) <400 αντίγραφα/ml (<69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALT ^d	76	77	68*	54
Ορολογία (%) HBeAg αρνητικοποίηση/ορομετατροπή ή HBsAg αρνητικοποίηση/ορομετατροπή	δεν εφαρμόζεται	δεν εφαρμόζεται	22/21	18/18
	0/0	0/0	3*/1	0/0

* Τιμή p έναντι adefovir dipivoxil <0,05.

^a Πλήρης ανταπόκριση οριζόμενη ως επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml και βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

^b Βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

^c Η διάμεση μεταβολή HBV DNA από την έναρξη αντικατοπτρίζει μόνο τη διαφορά μεταξύ του HBV DNA κατά την έναρξη και του ορίου ανίχνευσης (LOD) της ανάλυσης.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

n/a = δεν εφαρμόζεται.

Το tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερες αναλογίες ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (<169 αντίγραφα/ml [<29 IU/ml], όριο της ποσοτικοποίησης της ανάλυσης HBV Roche Cobas Taqman), σε σύγκριση με το adefovir dipivoxil (μελέτη GS-US-174-0102, 91%, 56% και μελέτη GS-US-174-0103, 69%, 9%, αντίστοιχα).

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια (n = 51) και στους πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσίδια ασθενείς (n = 375), καθώς και στους ασθενείς με φυσιολογική ALT (n = 21) και μη φυσιολογική ALT (n = 405) κατά την έναρξη, όταν συνδυάστηκαν οι μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103. Σαράντα εννέα από τους 51 ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με λαμβουδίνη. Στο εβδομήντα τρία τοις εκατό των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και στο 69% των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσίδια ασθενών επετεύχθη πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ στο 90% των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και στο 88% των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσίδια ασθενών επετεύχθη καταστολή του HBV DNA <400 αντίγραφα/ml. Όλοι οι ασθενείς με φυσιολογική ALT κατά την έναρξη και το 88% των ασθενών με μη φυσιολογική ALT κατά την έναρξη πέτυχαν καταστολή του HBV DNA <400 αντίγραφα/ml.

Εμπειρία πέραν των 48 εβδομάδων στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103

Στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103, μετά τη λήψη διπλά τυφλής θεραπείας για 48 εβδομάδες (είτε tenofovir disoproxil 245 mg είτε adefovir dipivoxil 10 mg), οι ασθενείς άλλαξαν χωρίς διακοπή σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil. Στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103, 77% και 61% των ασθενών συνέχισαν στη μελέτη μέχρι την 384η εβδομάδα, αντίστοιχα. Κατά την 96η, την 144η, την 192η, την 240η, την 288η και την 384η εβδομάδα, η ιολογική καταστολή, οι βιοχημικές και οι ορολογικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν με συνεχιζόμενη θεραπεία με tenofovir disoproxil (βλ. Πίνακες 4 και 5 παρακάτω).

Πίνακας 4: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς με αντιροπούμενη νόσο κατά την 96η, την 144η, την 192η, την 240η, την 288η και την 384η εβδομάδα με θεραπεία ανοικτής επισήμανσης

Παράμετρος ^a	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipiroxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Εβδομάδα	96 ^b	144 ^e	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) <400 αντίγραφα/ml (<69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Ορολογία (%) HBeAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή HBsAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι
	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 Βασισμένη στον Αλγόριθμο Μακροχρόνιας Αξιολόγησης (Long Term Evaluation algorithm, LTE Analysis) – Οι ασθενείς, οι οποίοι διέκοψαν από τη μελέτη οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από την 384η εβδομάδα λόγω καταληκτικού σημείου οριζόμενου από το πρωτόκολλο, καθώς επίσης και όσοι ολοκλήρωσαν την 384η εβδομάδα, περιλαμβάνονται στον παρονομαστή.

^b 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^c 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

^e 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^f 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^g 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^h 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

ⁱ 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^j 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^k Ένας ασθενής στην ομάδα αυτή έγινε HBsAg αρνητικός για πρώτη φορά στην επίσκεψη κατά την 240η εβδομάδα και συνέχισε στη μελέτη κατά το χρόνο διακοπής των δεδομένων. Ωστόσο, η αρνητικοποίηση HBsAg του ατόμου επιβεβαιώθηκε τελικά στην επόμενη επίσκεψη.

^l 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^m 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

ⁿ Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier εξαιρουμένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-TDF).

^o 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^p 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

n/a = δεν εφαρμόζεται.

Πίνακας 5: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε ΗΒεΑg αρνητικούς ασθενείς με αντιροπούμενη νόσο κατά την 96η, την 144η, την 192η, την 240η, την 288η και την 384η εβδομάδα με θεραπεία ανοικτής επισήμανσης

Παράμετρος ^a	Μελέτη 174 0103 (ΗΒεΑg θετικό)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Εβδομάδα	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) <400 αντίγραφα/ml (<69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Ορολογία (%) ΗΒεΑg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή ΗΒsAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή	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 Βασισμένη στον Αλγόριθμο Μακροχρόνιας Αξιολόγησης (Long Term Evaluation algorithm, LTE Analysis) – Οι ασθενείς, οι οποίοι διέκοψαν από τη μελέτη οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από την 384η εβδομάδα λόγω καταληκτικού σημείου οριζόμενου από το πρωτόκολλο, καθώς επίσης και όσοι ολοκλήρωσαν την 384η εβδομάδα, περιλαμβάνονται στον παρονομαστή.

^b 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^c 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

^e 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^f 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^g Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan-Meier συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-ITT).

^h 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

ⁱ 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^j 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^k 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^l Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier εξαιρουμένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-TDF).

^m 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

ⁿ 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^o 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^p 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

Αντιστοιχισμένα δεδομένα βιοψίας ήπατος κατά την έναρξη και κατά την 240η εβδομάδα ήταν διαθέσιμα για 331/489 ασθενείς που παρέμειναν στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103 κατά την 240η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 6 παρακάτω). Ενενήντα πέντε τοις εκατό (225/237) των ασθενών χωρίς κίρρωση κατά την έναρξη και 99% (93/94) των ασθενών με κίρρωση κατά την έναρξη παρουσίασαν είτε καμία μεταβολή είτε βελτίωση στην ίνωση (κλίμακα ίνωσης Ishak). Από τους 94 ασθενείς με κίρρωση κατά την έναρξη (κλίμακα ίνωσης Ishak: 5-6), 26% (24) δεν παρουσίασαν καμία

μεταβολή στην κλίμακα ίνωσης Ishak και 72% (68) παρουσίασαν υποχώρηση της κίρρωσης κατά την 240η εβδομάδα με μείωση στην κλίμακα ίνωσης Ishak τουλάχιστον 2 σημείων.

Πίνακας 6: Ιστολογική ανταπόκριση (%) σε HBeAg αρνητικά και HBeAg θετικά άτομα με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 240η εβδομάδα σε σύγκριση με την έναρξη

	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174 0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Ιστολογική ανταπόκριση ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ιστολογίας συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα βιοψίας ήπατος (Απουσία = Αποκλεισμός) κατά την 240η εβδομάδα. Η ανταπόκριση μετά την προσθήκη της emtricitabine αποκλείστηκε (σύνολο 17 ατόμων και στις δύο μελέτες).

^b Βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στη βαθμολογία ίνωσης Knodell.

^c 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από έως 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^d 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από έως 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

Εμπειρία σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη

Σε τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη 48 εβδομάδων με tenofovir disoproxil 245 mg σε ενήλικες ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV-1 λοίμωξη και χρόνια ηπατίτιδα Β σε προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη (μελέτη ACTG-5127), τα μέσα επίπεδα HBV DNA ορού κατά την έναρξη σε ασθενείς τυχαιοποιημένους στο σκέλος tenofovir ήταν 9,45 log₁₀ αντίγραφα/ml (n = 27). Η θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg συσχετίστηκε με μια μέση μεταβολή στο HBV DNA ορού από την έναρξη, στους ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα 48 εβδομάδων, της τάξης του -5,74 log₁₀ αντίγραφα/ml (n = 18). Επιπλέον, 61% των ασθενών είχαν φυσιολογική ALT κατά την 48η εβδομάδα.

Εμπειρία σε ασθενείς με επιμένουσα ιική αντιγραφή (μελέτη GS-US-174-0106)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg ή του tenofovir disoproxil 245 mg συν 200 mg emtricitabine αξιολογήθηκε σε τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (μελέτη GS-US-174-0106), σε HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ενήλικες ασθενείς που είχαν επιμένουσα ιαμία (HBV DNA ≥1.000 αντίγραφα/ml) ενώ λάμβαναν adefovir dipivoxil 10 mg για περισσότερο από 24 εβδομάδες. Κατά την έναρξη, στην ομάδα θεραπείας το 57% των ασθενών τυχαιοποιημένων στο σκέλος tenofovir disoproxil έναντι του 60% των ασθενών τυχαιοποιημένων στο σκέλος emtricitabine συν tenofovir disoproxil, είχε προηγουμένως λάβει θεραπεία με λαμβουδίνη. Συνολικά κατά την 24η εβδομάδα, η θεραπεία με αγωγή που περιείχε tenofovir disoproxil είχε ως αποτέλεσμα το 66% (35/53) των ασθενών με HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (<69 IU/ml) έναντι του 69% (36/52) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil (p = 0,672). Επιπρόσθετα, το 55% (29/53) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (<169 αντίγραφα/ml [<29 IU/ml], όριο της ποσοτικοποίησης της ανάλυσης HBV Roche Cobas TaqMan) έναντι του 60% (31/52) των ασθενών, οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil (p=0,504). Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων θεραπείας πέραν της 24ης εβδομάδας ήταν δύσκολο να ερμηνευτούν, εφόσον οι ερευνητές είχαν την επιλογή να εντατικοποιήσουν τη θεραπεία σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με emtricitabine συν tenofovir disoproxil. Μακροχρόνιες μελέτες για να αξιολογηθεί ο λόγος οφέλους/κίνδυνου της διπλής θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil, σε ασθενείς με HBV μονο-λοίμωξη, βρίσκονται σε εξέλιξη.

Εμπειρία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο τη 48η εβδομάδα (μελέτη GS-US-174-0108)

Η μελέτη GS-US-174-0108 είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ενεργοποιημένη μελέτη που αξιολογεί την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil (n = 45), της

emtricitabine συν το tenofovir disoproxil (n = 45), και του entecavir (n = 22), σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Στο σκέλος θεραπείας με tenofovir disoproxil, οι ασθενείς είχαν μέση βαθμολογία CPT των 7,2, η μέση HBV DNA των 5,8 log₁₀ αντίγραφα/ml και η μέση ALT στον ορό των 61 U/l κατά την έναρξη. Σαράντα δύο τοις εκατό (19/45) των ασθενών είχαν τουλάχιστον 6 μήνες προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στη λαμβουδίνη, το 20% (9/45) των ασθενών είχαν προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στο adefovir dipivoxil και 9 στους 45 ασθενείς (20%) είχαν μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη ή/και στο adefovir dipivoxil κατά την έναρξη. Τα συμπτωτογενή καταληκτικά σημεία ασφάλειας ήταν η διακοπή λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας και η επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή ο επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl.

Σε ασθενείς με βαθμούς CPT ≤ 9 , 74% (29/39) στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 94% (33/35) στην ομάδα θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil επετεύχθησαν επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας.

Συνολικά, τα δεδομένα που εξήχθησαν από τη μελέτη αυτή είναι υπερβολικά περιορισμένα ώστε να εξαχθούν οποιαδήποτε οριστικά συμπεράσματα σχετικά με τη σύγκριση της emtricitabine συν tenofovir disoproxil έναντι του tenofovir disoproxil, (βλ. Πίνακα 7 παρακάτω).

Πίνακας 7: Παράμετροι ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο κατά την 48η εβδομάδα

Παράμετρος	Μελέτη 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg ή 1 mg) n = 22
Αποτυχία ανεκτικότητας (μόνιμη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Επιβεβαιωμένη αύξηση της κρεατινίνης ορού $\geq 0,5$ mg/dl από την έναρξη ή επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 αντίγραφα/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Ομαλοποιημένη ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Μείωση ≥ 2 βαθμών στη CPT από την έναρξη n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Μέση αλλαγή στο βαθμό CPT από την έναρξη	-0,8	-0,9	-1,3
Μέση αλλαγή στο βαθμό ΜΗΝΤΣ (Μοντέλο Ηπατικής Νόσου Τελικού Σταδίου) από την έναρξη	-1,8	-2,3	-2,6

^a Τιμή p η οποία συγκρίνει το σκέλος που περιέχει το συνδυασμό με tenofovir έναντι του σκέλους με entecavir = 0,622,

^b Τιμή p η οποία συγκρίνει το σκέλος που περιέχει το συνδυασμό με tenofovir έναντι του σκέλους με entecavir = 1,000.

Εμπειρία πέραν των 48 εβδομάδων στη μελέτη GS-US-174-0108

Χρησιμοποιώντας μια ανάλυση του τύπου μη ολοκληρώσαντες/αλλαγή = αποτυχία, 50% (21/42) των ατόμων που έλαβαν tenofovir disoproxil, 76% (28/37) των ατόμων που έλαβαν emtricitabine συν

tenofovir disoproxil και 52% (11/21) των ατόμων που έλαβαν entecavir πέτυχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml την 168η εβδομάδα.

Εμπειρία σε ασθενείς με HVB με αντοχή στη λαμβουδίνη την 240η εβδομάδα (μελέτη GS-US-174-0121)
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (GS-US-174-0121) σε HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ασθενείς (n = 280) με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, ιαμμία (HBV DNA \geq 1.000 IU/ml) και γονοτυπικές ενδείξεις αντίστασης στη λαμβουδίνη (rtM204I/V +/- rtL180M). Μόνο πέντε ασθενείς είχαν μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στο adefovir κατά την έναρξη. Εκατόν σαράντα ένα και 139 ενήλικα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε ένα σκέλος θεραπείας tenofovir disoproxil και emtricitabine συν tenofovir disoproxil, αντίστοιχα. Τα δημογραφικά δεδομένα κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας: Κατά την έναρξη, 52,5% των ατόμων ήταν HBeAg αρνητικά, 47,5% ήταν HBeAg θετικά, το μέσο επίπεδο HBV DNA ήταν 6,5 log₁₀ αντίγραφα/ml, και η μέση ALT ήταν 79 U/l, αντίστοιχα.

Μετά από 240 εβδομάδες θεραπείας, 117 από 141 άτομα (83%) που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml, και 51 από 79 άτομα (65%) είχαν ομαλοποίηση της ALT. Μετά από 240 εβδομάδες θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil, 115 από 139 άτομα (83%) είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml, και 59 από 83 άτομα (71%) είχαν ομαλοποίηση της ALT. Μεταξύ των HBeAg θετικών ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil, 16 από 65 άτομα (25%) εμφάνισαν HBeAg αρνητικοποίηση, και 8 από 65 άτομα (12%) εμφάνισαν αντι HBe ορομετατροπή μέχρι την 240η εβδομάδα. Στα HBeAg θετικά άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε emtricitabine συν tenofovir disoproxil, 13 από 68 άτομα (19%) εμφάνισαν HBeAg αρνητικοποίηση, και 7 από 68 άτομα (10%) εμφάνισαν αντι-HBe ορομετατροπή μέχρι την 240η εβδομάδα. Δύο άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil εμφάνισαν HBsAg αρνητικοποίηση μέχρι την 240η εβδομάδα, αλλά όχι ορομετατροπή σε αντι-HBs. Πέντε άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε emtricitabine συν tenofovir disoproxil εμφάνισαν HBsAg αρνητικοποίηση, με 2 από αυτά τα 5 άτομα να εμφανίζουν ορομετατροπή σε αντι-HBs.

Κλινική αντοχή

Τετρακόσιοι είκοσι έξι HBeAg αρνητικοί (GS-US-174-0102, n = 250) και HBeAg θετικοί (GS-US-174-0103, n = 176) ασθενείς αρχικά τυχαιοποιημένοι σε διπλά τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil και οι οποίοι μετά άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil αξιολογήθηκαν για γονοτυπικές μεταβολές στην HBV πολυμεράση κατά την έναρξη. Γονοτυπικές αξιολογήσεις που διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml κατά την 48η (n = 39), την 96η (n = 24), την 144η (n = 6), την 192η (n = 5), την 240η (n = 4), την 288η (n = 6) και την 384η εβδομάδα (n = 2) μονοθεραπείας με tenofovir disoproxil έδειξαν ότι δεν αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Διακόσιοι δέκα πέντε HBeAg αρνητικοί (GS-US-174-0102, n = 125) και HBeAg θετικοί (GS-US-174-0103, n = 90) ασθενείς αρχικά τυχαιοποιημένοι σε διπλά τυφλή θεραπεία με adefovir dipiroxil και οι οποίοι μετά άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil αξιολογήθηκαν για γονοτυπικές μεταβολές στην HBV πολυμεράση κατά την έναρξη. Γονοτυπικές αξιολογήσεις που διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml κατά την 48η (n = 16), την 96η (n = 5), την 144η (n = 1), την 192η (n = 2), την 240η (n = 1), την 288η (n = 1) και την 384η εβδομάδα (n = 2) μονοθεραπείας με tenofovir disoproxil έδειξαν ότι δεν αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Στη μελέτη GS-US-174-0108, 45 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 9 ασθενών με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη ή/και στο adefovir dipiroxil κατά την έναρξη) έλαβαν tenofovir disoproxil για έως 168 εβδομάδες. Ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία ήταν διαθέσιμα για 6 από 8 ασθενείς με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml την 48η εβδομάδα. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil. Γονοτυπική ανάλυση πραγματοποιήθηκε για 5 άτομα στο σκέλος του tenofovir disoproxil μετά την 48η εβδομάδα. Δεν εντοπίστηκαν σε κανένα άτομο υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Στη μελέτη GS-US-174-0121, 141 ασθενείς με υποκαταστάσεις αντοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη έλαβαν tenofovir disoproxil για έως 240 εβδομάδες. Συσσωρευτικά, υπήρξαν 4 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν αιμικό επεισόδιο (HBV DNA >400 αντίγραφα/ml) στο τελευταίο χρονικό σημείο της αγωγής τους με tenofovir disoproxil. Μεταξύ αυτών, δεδομένα ακολουθίας από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία ήταν διαθέσιμα για 2 από τους 4 ασθενείς. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Σε μια παιδιατρική μελέτη (GS-US-174-0115), 52 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 6 ασθενών με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη) αρχικά έλαβαν τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil για έως 72 εβδομάδες και στη συνέχεια 51/52 ασθενείς άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF). Γονοτυπικές αξιολογήσεις διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς εντός της ομάδας αυτής με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml κατά την 48η εβδομάδα (n = 6), κατά την 72η εβδομάδα (n = 5), κατά την 96η εβδομάδα (n = 4), κατά την 144η εβδομάδα (n = 2) και κατά την 192η εβδομάδα (n = 3). Πενήντα τέσσερις ασθενείς (μεταξύ των οποίων 2 ασθενείς με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη) αρχικά έλαβαν τυφλή θεραπεία με εικονικό φάρμακο για 72 εβδομάδες και 52/54 ασθενείς ακολούθησαν με tenofovir disoproxil (ομάδα PLB-TDF). Γονοτυπικές αξιολογήσεις διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς εντός της ομάδας αυτής με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml κατά την 96η εβδομάδα (n = 17), κατά την 144η εβδομάδα (n = 7) και κατά την 192η εβδομάδα (n = 8). Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Σε μία παιδιατρική μελέτη (GS-US-174-0144), τα ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία από ασθενείς που έλαβαν τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν διαθέσιμα για 9 από 10 ασθενείς την εβδομάδα 48 με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml στο πλάσμα. Τα ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία από ασθενείς που άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil από τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF) ή από εικονικό φάρμακο (ομάδα PLB-TDF) μετά από τουλάχιστον 48 εβδομάδες τυφλής θεραπείας ήταν διαθέσιμα για 12 από 16 ασθενείς την εβδομάδα 96, 4 από 6 ασθενείς την εβδομάδα 144 και 4 από 4 ασθενείς την εβδομάδα 192 με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml στο πλάσμα. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με αντοχή στο tenofovir disoproxil έως τις εβδομάδες 48, 96, 144 ή 192.

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1: Στη μελέτη GS-US-104-0321, 87 ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 και είχαν δεχθεί αγωγή στο παρελθόν έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 45) ή εικονικό φάρμακο (n = 42) σε συνδυασμό με μια βελτιστοποιημένη βασική θεραπεία (OBR) για 48 εβδομάδες. Λόγω των περιορισμών της μελέτης, δεν καταδείχθηκε όφελος του tenofovir disoproxil έναντι του εικονικού φαρμάκου με βάση τα επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την 24^η εβδομάδα. Ωστόσο, αναμένεται όφελος για τον έφηβο πληθυσμό με βάση την παρέκταση δεδομένων των ενηλίκων και συγκριτικών φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ή εικονικό φάρμακο, η μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,004 και -0,809, ενώ η μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z ήταν -0,866 και -0,584, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μέσες μεταβολές κατά την 48^η εβδομάδα (τέλος της διπλής τυφλής φάσης) ήταν -0,215 και -0,165 στη βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και -0,254 και -0,179 στην ολοσωματική βαθμολογία BMD Z για τις ομάδες tenofovir disoproxil και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το μέσο ποσοστό ενίσχυσης της ΟΠ ήταν μικρότερο στην ομάδα του tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Κατά την 48^η εβδομάδα, έξι έφηβοι στην ομάδα του tenofovir disoproxil και ένας έφηβος στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν σημαντική απώλεια ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (καθοριζόμενη ως απώλεια > 4%). Μεταξύ 28 ασθενών που έλαβαν 96 εβδομάδες θεραπείας με tenofovir disoproxil, οι βαθμολογίες BMD Z μειώθηκαν κατά -0,341 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και -0,458 για ολόκληρο το σώμα.

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 97 ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί αγωγή στο παρελθόν, ηλικίας 2 έως < 12 ετών, με σταθερή ιολογική καταστολή με αγωγές που περιείχαν σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη τυχαιοποιήθηκαν είτε για αντικατάσταση της σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης με tenofovir disoproxil (n = 48) είτε για συνέχιση της αρχικής τους αγωγής (n = 49) για 48 εβδομάδες. Κατά την 48^η εβδομάδα, 83% των ασθενών στην θεραπεία με tenofovir disoproxil και 92% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml. Η διαφορά στην αναλογία των ασθενών που διατήρησαν < 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η εβδομάδα επηρεάστηκε κυρίως από τον υψηλότερο αριθμό των διακοπών στην ομάδα με tenofovir disoproxil. Όταν αποκλείστηκαν τα ελλιπή δεδομένα, 91% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 94% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η εβδομάδα.

Μειώσεις της ΟΠ έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ή με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη, η μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,034 και -0,498, ενώ η μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z ήταν -0,471 και -0,386, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μέσες μεταβολές κατά την 48^η εβδομάδα (τέλος της τυχαιοποιημένης φάσης) ήταν 0,032 και 0,087 στη βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και -0,184 και -0,027 στην ολοσωματική βαθμολογία BMD Z για τις ομάδες tenofovir disoproxil και σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης, αντίστοιχα. Το μέσο ποσοστό ενίσχυσης της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά την 48^η εβδομάδα ήταν παρόμοιο μεταξύ της ομάδας θεραπείας με tenofovir disoproxil και της ομάδας θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη. Η ολοσωματική ενίσχυση της οστικής πυκνότητας ήταν μικρότερη στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη. Ένα άτομο που έλαβε αγωγή με tenofovir disoproxil παρουσίασε σημαντική (> 4%) απώλεια της ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και κανένα άτομο που έλαβε αγωγή με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη δεν παρουσίασε σημαντική απώλεια κατά την 48^η εβδομάδα. Οι βαθμολογίες BMD Z μειώθηκαν κατά -0,012 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και κατά -0,338 για ολόκληρο το σώμα στα 64 άτομα που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil για 96 εβδομάδες. Οι βαθμολογίες BMD Z δεν προσαρμόστηκαν για ύψος και βάρος.

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 8 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς (9,0%) που εκτέθηκαν στο tenofovir disoproxil διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πέντε ασθενείς (5,6%) είχαν εργαστηριακά ευρήματα που ήταν κλινικά συμβατά με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, 4 εκ των οποίων διέκοψαν τη θεραπεία με το tenofovir disoproxil (διάμεση έκθεση στο tenofovir disoproxil 331 εβδομάδες).

Χρόνια ηπατίτιδα Β: Στη μελέτη GS-US-174-0115, 106 HBeAg αρνητικοί και HBeAg θετικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με χρόνια λοίμωξη από τον ιό HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ αντίγραφα/ml, υψηλά επίπεδα ALT στον ορό ($\geq 2 \times$ ΑΦΟ) ή ιστορικό υψηλών επιπέδων ALT στον ορό κατά τους τελευταίους 24 μήνες] έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) ή εικονικό φάρμακο (n = 54) για 72 εβδομάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με tenofovir disoproxil, αλλά μπορούσαν να έχουν λάβει θεραπείες με βάση την ιντερφερόνη (>6 μήνες πριν από τη διαλογή) ή οποιαδήποτε άλλη από του στόματος θεραπεία κατά του HBV με νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια που δεν περιείχε tenofovir disoproxil (>16 εβδομάδες πριν από τη διαλογή). Κατά την 72η εβδομάδα, συνολικά 88% (46/52) των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 0% (0/54) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml. Εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό (26/35) των ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν ομαλοποιημένη ALT κατά την 72η εβδομάδα σε σύγκριση με 31% (13/42) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με το tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσ(τ)ίδια ασθενείς (n = 20) και στους ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια (n = 32), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με αντοχή στη λαμβουδίνη (n = 6). Ενενήντα πέντε τοις εκατό των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσ(τ)ίδια ασθενών, 84% των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια και 83% των ασθενών με αντοχή στη λαμβουδίνη πέτυχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 72η εβδομάδα. Τριάντα ένα από τους 32 ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια είχαν λάβει προηγούμενη

θεραπεία με λαμβουδίνη. Κατά την 72η εβδομάδα, 96% (27/28) των ανοσολογικά ενεργών ασθενών (HBV DNA $\geq 10^5$ αντίγραφα/ml, ALT στον ορό $>1,5 \times \text{ΑΦΟ}$) στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 0% (0/32) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml. Εβδομήντα πέντε τοις εκατό (21/28) των ανοσολογικά ενεργών ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν φυσιολογική ALT κατά την 72η εβδομάδα σε σύγκριση με 34% (11/32) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μετά από 72 εβδομάδες τυφλής τυχαιοποιημένης θεραπείας, κάθε ασθενής μπορούσε να αλλάξει σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil έως την 192η εβδομάδα. Μετά την 72η εβδομάδα, διατηρήθηκε η ιολογική καταστολή για όσους ασθενείς ελάμβαναν διπλά τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ακολουθούμενη από θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF): 86,5% (45/52) των ασθενών στην ομάδα tenofovir disoproxil tenofovir disoproxil είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml κατά την 192η εβδομάδα. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά την περίοδο της διπλά τυφλής θεραπείας, η αναλογία ασθενών με HBV DNA <400 αντίγραφα/ml αυξήθηκε δραματικά μετά την έναρξη θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα PLB-TDF): 74,1% (40/54) των ασθενών στην ομάδα PLB-TDF είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml κατά την 192η εβδομάδα. Η αναλογία ασθενών με ομαλοποιημένη ALT κατά την 192η εβδομάδα στην ομάδα TDF-TDF ήταν 75,8% (25/33) μεταξύ όσων ήταν HBeAg θετικοί κατά την έναρξη και 100,0% (2 από 2 ασθενείς) μεταξύ όσων ήταν HBeAg αρνητικοί κατά την έναρξη. Παρόμοια ποσοστά ασθενών στις ομάδες TDF-TDF και PLB-TDF (37,5% και 41,7% αντίστοιχα) παρουσίασαν ορομετατροπή σε αντι-HBe έως την 192η εβδομάδα.

Τα δεδομένα οστικής πυκνότητας (ΟΠ) από τη μελέτη GS-US-174-0115 συνοψίζονται στον Πίνακα 8:

Πίνακας 8: Αξιολόγηση οστικής πυκνότητας κατά την έναρξη, την 72η και την 192η εβδομάδα

	Έναρξη		Εβδομάδα 72		Εβδομάδα 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) ^α	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Αλλαγή μέσης βαθμολογίας BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) από την έναρξη ^α	ΔΕ	ΔΕ	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z (SD) ^α	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Αλλαγή μέσης ολοσωματικής βαθμολογίας BMD Z (SD) από την έναρξη ^α	ΔΕ	ΔΕ	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Τουλάχιστον 6% μείωση BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ^β	ΔΕ	ΔΕ	1,9% (1 ασθενής)	0%	3,8% (2 ασθενείς)	3,7% (2 ασθενείς)
Τουλάχιστον 6% μείωση ολοσωματικής BMD ^β	ΔΕ	ΔΕ	0%	0%	0%	1,9% (1 ασθενής)
Μέση % αύξηση BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης	ΔΕ	ΔΕ	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Μέση % αύξηση ολοσωματικής BMD	ΔΕ	ΔΕ	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

ΔΕ = Δεν εφαρμόζεται

Στη μελέτη GS-US-174-0144, 89 HBeAg-αρνητικοί και -θετικοί ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών με χρόνια ηπατίτιδα Β έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg έως τη μέγιστη δόση των 245 mg (n = 60) ή εικονικό φάρμακο (n = 29) μια φορά την ημέρα για 48 εβδομάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με tenofovir disoproxil, με HBV DNA >10⁵ αντίγραφα/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) και ALT >1,5 × το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ΑΦΟ) κατά τη διαλογή. Κατά την 48η εβδομάδα, συνολικά 77% (46/60) των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 7% (2/29) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV-DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml). Εξήντα έξι τοις εκατό (38 από 58) των ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν ομαλοποιημένη ALT κατά την 48η εβδομάδα σε σύγκριση με 15% (4 από 27) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Είκοσι πέντε τοις εκατό (14 από 56) των ασθενών στην ομάδα με tenofovir disoproxil και 24% (7 από 29) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου πέτυχαν HBeAg ορομετατροπή στην Εβδομάδα 48.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους πρωτοθεραπευόμενους και προθεραπευμένους ασθενείς με 76% (38/50) των πρωτοθεραπευόμενων και 80% (8/10) των προθεραπευμένων ασθενών να επιτυγχάνουν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν, επίσης, παρόμοια στους ασθενείς που ήταν HBeAg-αρνητικοί συγκριτικά με τους ασθενείς που ήταν HBeAg-θετικοί κατά την έναρξη με 77% (43/56) των HBeAg-θετικών και 75,0% (3/4) των HBeAg-αρνητικών ασθενών να επιτυγχάνει HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48. Η κατανομή των HBV γονοτύπων κατά την έναρξη ήταν παρόμοια ανάμεσα τις ομάδες TDF και εικονικού φαρμάκου. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν γονοτύπου είτε C (43,8%) είτε D (41,6%) με μικρότερη και παρόμοια συχνότητα γονοτύπων A και B (6,7% έκαστο). Μόνο 1 ασθενής που τυχαιοποιήθηκε στην ομάδα TDF ήταν γονοτύπου E στην έναρξη. Γενικά, οι ανταποκρίσεις στη θεραπεία στο tenofovir disoproxil ήταν παρόμοιες για τους γονοτύπους A, B, C και E [75-100% των ασθενών πέτυχε HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48] με μικρότερο ποσοστό ανταπόκρισης στους ασθενείς με λοίμωξη γονοτύπου D (55%).

Μετά από τουλάχιστον 48 εβδομάδες τυφλής τυχαιοποιημένης θεραπείας, κάθε ασθενής μπορούσε να αλλάξει σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil έως την εβδομάδα 192. Μετά την εβδομάδα 48, η ιολογική καταστολή διατηρήθηκε για όσους ασθενείς ελάμβαναν διπλά τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ακολουθούμενη από θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF): 83,3% (50/60) των ασθενών στην ομάδα TDF-TDF είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) την εβδομάδα 192. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά την περίοδο της διπλά τυφλής θεραπείας, η αναλογία ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml αυξήθηκε σημαντικά μετά τη λήψη θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με TDF (ομάδα PLB-TDF): 62,1% (18/29) των ασθενών στην ομάδα PLB-TDF είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 192. Η αναλογία ασθενών με ομαλοποιημένη ALT κατά την εβδομάδα 192 στις ομάδες TDF-TDF και PLB-TDF ήταν 79,3% και 59,3%, αντίστοιχα (βάσει των κριτηρίων του κεντρικού εργαστηρίου). Παρόμοια ποσοστά ασθενών στις ομάδες TDF-TDF και PLB-TDF (33,9% και 34,5%, αντίστοιχα) παρουσίασαν HBeAg ορομετατροπή έως την εβδομάδα 192. Κανένας ασθενής σε καμία ομάδα θεραπείας δεν είχε παρουσιάσει HBsAg ορομετατροπή την εβδομάδα 192. Τα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία με tenofovir disoproxil την εβδομάδα 192 διατηρήθηκαν για όλους τους γονοτύπους A, B και C (80-100%) στην ομάδα TDF-TDF. Την εβδομάδα 192, εξακολουθεί να παρατηρείται χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης στους ασθενείς με λοίμωξη γονοτύπου D (77%), αλλά με βελτίωση σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της εβδομάδας 48 (55%).

Τα δεδομένα οστικής πυκνότητας (ΟΠ) από τη μελέτη GS-US-174-0144 συνοψίζονται στον Πίνακα 9:

Πίνακας 9: Αξιολόγηση οστικής πυκνότητας κατά την έναρξη, στην Εβδομάδα 48 και στην Εβδομάδα 192

	Έναρξη		Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD)	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Αλλαγή μέσης βαθμολογίας BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) από την έναρξη	ΔΕ	ΔΕ	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z (SD)	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Αλλαγή μέσης ολοσωματικής βαθμολογίας BMD Z (SD) από την έναρξη	ΔΕ	ΔΕ	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Συγκεντρωτική συχνότητα εμφάνισης μείωσης $\geq 4\%$ από την έναρξη στη BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ^α	ΔΕ	ΔΕ	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Συγκεντρωτική συχνότητα εμφάνισης μείωσης $\geq 4\%$ από την έναρξη στην ολοσωματική BMD ^α	ΔΕ	ΔΕ	6,7%	0%	6,7%	0%
Μέση % αύξηση BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ^β	ΔΕ	ΔΕ	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Μέση % αύξηση ολοσωματικής BMD	ΔΕ	ΔΕ	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

ΔΕ = Δεν εφαρμόζεται

^α Κανένας επιπλέον ασθενής δεν είχε μείωση $\geq 4\%$ στη BMD πέραν της εβδομάδας 48.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Viread σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη λοίμωξη από τον ιό HIV και στη χρόνια ηπατίτιδα Β (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το tenofovir disoproxil είναι ένα υδατοδιαλυτό εστερικό προφάρμακο το οποίο μετατρέπεται ταχέως *in vivo* σε tenofovir και φορμαλδεΐδη.

Το tenofovir μετατρέπεται ενδοκυτταρικά σε tenofovir monophosphate και στη δραστική ουσία το tenofovir diphosphate.

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση του tenofovir disoproxil από του στόματος σε ασθενείς με HIV, το tenofovir disoproxil απορροφάται γρήγορα και μετατρέπεται σε tenofovir. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων tenofovir disoproxil μαζί με γεύμα σε ασθενείς με HIV είχε ως αποτέλεσμα μέσες τιμές (% CV) tenofovir C_{max} , AUC και C_{min} 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml και 64,4 (39,4%) ng/ml αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του tenofovir παρατηρούνται στον ορό μέσα σε μια ώρα από τη λήψη του φαρμάκου από ασθενείς σε νηστεία και μέσα σε δυο ώρες όταν λαμβάνεται με την τροφή. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του tenofovir από το tenofovir disoproxil σε ασθενείς σε νηστεία ήταν περίπου 25%. Η χορήγηση του tenofovir disoproxil μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά επαύξησε την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα, αυξάνοντας την AUC του tenofovir κατά 40% περίπου και τη C_{max} κατά 14% περίπου. Μετά την πρώτη δόση tenofovir disoproxil σε ασθενείς μετά από γεύμα, η μέση C_{max} στον ορό κυμαινόταν από 213 έως 375 ng/ml. Εν τούτοις, η χορήγηση του tenofovir disoproxil με ελαφρύ γεύμα δεν επέδρασε σημαντικά στη φαρμακοκινητική του tenofovir.

Κατανομή

Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης ο όγκος κατανομής του tenofovir σε σταθερή κατάσταση υπολογίστηκε περίπου στα 800 ml/kg. Μετά τη χορήγηση tenofovir disoproxil από του στόματος το tenofovir κατανέμεται στους περισσότερους ιστούς, με υψηλότερες συγκεντρώσεις στους νεφρούς, το ήπαρ και το περιεχόμενο των εντέρων (προκλινικές μελέτες). Η *in vitro* πρωτεϊνική δέσμευση του tenofovir σε πρωτεΐνες του πλάσματος ή του ορού ήταν μικρότερη από 0,7 και 7,2% αντίστοιχα, στο εύρος συγκεντρώσεων του tenofovir από 0,01 έως 25 μg/ml.

Βιομετασχηματισμός

Σε μελέτες *in vitro* διαπιστώθηκε ότι ούτε το tenofovir disoproxil ούτε το tenofovir αποτελούν υπόστρωμα των ενζύμων CYP450. Ακόμα, σε σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις (περίπου 300 φορές) από αυτές που έχουν παρατηρηθεί *in vivo*, το tenofovir δεν ανέστειλε *in vitro* το μεταβολισμό φαρμάκων που επιτελεί οποιαδήποτε από τις κυριότερες ισομορφές του ανθρώπινου CYP450 οι οποίες συμμετέχουν στο βιομετασχηματισμό των φαρμάκων (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ή CYP1A1/2). Το tenofovir disoproxil, σε συγκέντρωση 100 μmol/l δεν είχε καμία επίδραση σε οποιαδήποτε από τις ισομορφές του CYP450, εκτός από το CYP1A1/2, όπου παρατηρήθηκε μια μικρή (6%) αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στο μεταβολισμό του υποστρώματος του CYP1A1/2. Βάσει αυτών των δεδομένων, η πιθανότητα εκδήλωσης κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων που να περιλαμβάνουν το tenofovir disoproxil και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP450 είναι μικρή.

Αποβολή

Το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών μέσω διήθησης και ενός ενεργού συστήματος σωληναριακής μεταφοράς με περίπου 70-80% της δόσης να απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης. Η συνολική κάθαρση υπολογίζεται να είναι περίπου 230 ml/h/kg (περίπου 300 ml/min). Η νεφρική κάθαρση έχει υπολογισθεί περίπου στα 160 ml/h/kg (περίπου 210 ml/min), που είναι πέραν του ρυθμού πειραματικής διήθησης. Αυτό υποδεικνύει ότι η ενεργός σωληναριακή απέκκριση αποτελεί σημαντικό μέρος της απέκκρισης του tenofovir. Κατόπιν χορήγησης από το στόμα η τελική ημίσεια ζωή του tenofovir είναι κάπου 12 έως 18 ώρες.

Οι μελέτες κατέδειξαν ότι η οδός της ενεργού σωληναριακής απέκκρισης του tenofovir εισρρέει στο εγγύς σωληναριακό κύτταρο μέσω των μεταφορέων *human organic anion transporters* (hOAT) 1 και 3 και εκκρέει στα ούρα μέσω της πολυανθεκτικής σε φάρμακα πρωτεΐνης MRP 4.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική του tenofovir ήταν ανεξάρτητη της δόσης του tenofovir disoproxil, στο δοσολογικό εύρος από 75 έως 600 mg και δεν επηρεάστηκε από την επανάληψη των δόσεων σε οποιοδήποτε δοσολογικό επίπεδο.

Φύλο

Περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του tenofovir στις γυναίκες δεν υποδεικνύουν σημαντικές επιδράσεις ως προς το φύλο.

Εθνικότητα

Δεν έχουν μελετηθεί οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες συγκεκριμένα σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σταθερής κατάστασης του tenofovir αξιολογήθηκαν σε 8 εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 με σωματικό βάρος ≥ 35 kg και σε 23 παιδιά ηλικίας 2 έως < 12 ετών που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 (βλ. Πίνακα 10 παρακάτω). Η έκθεση στο tenofovir που επιτεύχθηκε σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg ή 6,5 mg/kg σωματικού βάρους tenofovir disoproxil μέχρι μια μέγιστη δόση των 245 mg ήταν παρόμοια με την έκθεση που επιτεύχθηκε στους ενήλικες που λάμβαναν εφάπαξ ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg.

Πίνακας 10: Μέσες (\pm SD) φαρμακοκινητικές παράμετροι του tenofovir κατά ηλικιακές ομάδες για παιδιατρικούς ασθενείς

Δόση και φαρμακοτεχνική μορφή	245 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 12 έως < 18 ετών (n = 8)	6,5 mg/kg κόκκοι 2 έως < 12 ετών (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

Χρόνια ηπατίτιδα Β: Η έκθεση σε tenofovir σταθερής κατάστασης σε εφήβους ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HBV (ηλικίας 12 έως <18 ετών) και έχουν λάβει από του στόματος ημερήσια δόση tenofovir disoproxil 245 mg ήταν παρόμοια με τις εκθέσεις που επιτεύχθηκαν σε ενήλικες που έλαβαν δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg μία φορά την ημέρα.

Η έκθεση στο tenofovir σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HBV ηλικίας 2 έως <12 ετών και λαμβάνουν από του στόματος ημερήσια δόση tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg σωματικού βάρους (δισκίο ή κοκκία) μέχρι τη μέγιστη δόση των 245 mg ήταν παρόμοια με τις εκθέσεις που επιτεύχθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 ηλικίας 2 έως <12 ετών και έχουν λάβει δόση tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg μία φορά την ημέρα έως τη μέγιστη δόση του tenofovir disoproxil 245 mg.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tenofovir καθορίστηκαν μετά την χορήγηση μίας δόσης tenofovir disoproxil 245 mg σε 40 ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν μολυνθεί με HIV και HBV, και εμφανίζουν ποικίλου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία που καθορίστηκε σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης κατά την έναρξη (CrCl) (φυσιολογική νεφρική λειτουργία όταν CrCl > 80 ml/min, ήπια με CrCl=50-79 ml/min, μέτρια με CrCl=30-49 ml/min και σοβαρή με CrCl=10-29 ml/min). Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή μέση έκθεση σε tenofovir \pm σταθερά απόκλιση, αυξήθηκε από 2.185 (12%) ng·h/ml σε άτομα με CrCl > 80 ml/min σε αντίστοιχα 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng h/ml και 15.985 (45%) ng·h/ml σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Η φαρμακοκινητική του tenofovir σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min και σε ασθενείς με NNTΣ που αντιμετωπίζεται με περιτοναϊκή ή άλλες μορφές διάλυσης δεν έχει μελετηθεί.

Η φαρμακοκινητική του tenofovir σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για να γίνουν δοσολογικές συστάσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες ασθενείς με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, οι οποίοι δεν είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV και HBV χορηγήθηκε μονήρης δόση 245 mg tenofovir disoproxil σύμφωνα με την κατάταξη Child-Pugh-Turcotte (CPT). Η φαρμακοκινητική του tenofovir δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, υποδεικνύοντας ότι, στα άτομα αυτά δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Οι μέσες τιμές (%CV) C_{max} και $AUC_{0-\infty}$ του tenofovir ήταν 223 (34,8%) ng·h/ml και 2.050 (50,8%) ng·h/ml αντίστοιχα, σε φυσιολογικά άτομα σε σύγκριση με τις τιμές 289 (46,0%) ng·h/ml και 2.310 (43,5%) ng·h/ml σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 305 (24,8%) ng·h/ml και 2.740 (44,0%) ng·h/ml σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ενδο-κυτταρικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε μη πολλαπλασιαζόμενα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) η ημίσεια ζωή του tenofovir diphosphate ανευρέθηκε περίπου στις 50 ώρες, ενώ η ημίσεια ζωή σε PBMCs τα οποία είχαν υποστεί διέγερση με φυτοαιμοσυγκολλητίνη ανευρέθηκε περίπου στις 10 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πιθήκους σε επίπεδα έκθεσης μεγαλύτερα από ή ίσα με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, συμπεριλαμβάνουν νεφρική και οστική τοξικότητα και μια ελάττωση στη συγκέντρωση φωσφόρου ορού. Η οστική τοξικότητα διαγνώστηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και ελάττωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) (αρουραίοι και σκύλοι). Η οστική τοξικότητα σε νεαρούς ενήλικες αρουραίους και σκύλους παρουσιάστηκε σε εκθέσεις ≥ 5 φορές την έκθεση σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς. Οστική τοξικότητα παρουσιάστηκε σε νεαρούς μολυσμένους πιθήκους σε πολύ υψηλές εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση (≥ 40 φορές την έκθεση σε ασθενείς). Τα ευρήματα των μελετών στους αρουραίους και τους πιθήκους έδειξαν φαρμακοεξαρτώμενη ελάττωση της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου, με πιθανή δευτερογενή μείωση της ΟΠ.

Μελέτες γονοτοξικότητας κατέδειξαν θετικά αποτελέσματα στην *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος ποντικού, αμφίβολα αποτελέσματα σε ένα από τα στελέχη που χρησιμοποιήθηκαν στο τεστ Ames και ήπια θετικά αποτελέσματα στη δοκιμασία UDS σε πρωτογενή ηπατοκύτταρα αρουραίου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού οστών ποντικού.

Μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς έδειξαν μόνο χαμηλή συχνότητα εμφάνισης όγκων του δωδεκαδακτύλου σε υπερβολικά υψηλή δόση σε ποντικούς. Αυτοί οι όγκοι δεν φαίνεται να σχετίζονται με ανθρώπους.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, το tenofovir disoproxil μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε περι- και μεταγεννητικές μελέτες τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Η δραστική ουσία tenofovir disoproxil και τα κύρια προϊόντα μετασχηματισμού της είναι ανθεκτικά στο περιβάλλον.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Croscarmellose sodium

Μονοϋδρική λακτόζη

Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Άμυλο προζελατινοποιημένο

Επικάλυψη με υμένιο

Τριοξική γλυκερόλη (E1518)

Υπρομελλόζη (E464)

Μονοϋδρική λακτόζη

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πώμα ασφαλείας για παιδιά φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο, που περιέχουν 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/200/006

EU/1/01/200/007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 5 Φεβρουαρίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Δεκεμβρίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viread 204 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 204 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 130 mg lactose (ως monohydrate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, λευκού χρώματος και σχήματος καψακίου, διαστάσεων 15,4 mm x 7,3 mm, που φέρουν στη μία τους πλευρά χαραγμένο «GSI» και στην άλλη τους πλευρά «250».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Λοίμωξη από HIV-1

Τα Viread 204 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας 6 έως < 12 ετών, που ζυγίζουν από 28 kg έως λιγότερο από 35 kg, με αντοχή σε NRTI ή τοξικότητες που αποκλείουν τη χρήση παραγόντων πρώτης γραμμής.

Η επιλογή του Viread για τη αγωγή ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 οι οποίοι έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία πρέπει να βασίζεται στην ατομική δοκιμή αντοχής ή/και στο ιστορικό θεραπείας κάθε ασθενούς.

Λοίμωξη ηπατίτιδας B

Τα Viread 204 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών, που ζυγίζουν από 28 kg έως λιγότερο από 35 kg, με:

- αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και ενδείξεις ενεργής νόσου του ανοσοποιητικού, δηλ. ενεργή ιική αντιγραφή και επιμένοντα αυξημένα επίπεδα ALT ορού ιστολογικές ενδείξεις μέτριας έως σοβαρής φλεγμονής και/ή ίνωσης. Αναφορικά με την απόφαση έναρξης της θεραπείας στους παιδιατρικούς ασθενείς, βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή πρέπει να χορηγηθεί από γιατρό εξειδικευμένο στη θεραπεία HIV λοιμώξεων ή/και τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B.

Δοσολογία

HIV-1 και χρόνια ηπατίτιδα Β

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1 και της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών, που ζυγίζουν 28 kg έως < 35 kg, οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, είναι ένα δισκίο των 204 mg μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενο από του στόματος μαζί με την τροφή.

Παρακαλούμε ανατρέξτε στις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα Viread 123 mg και 163 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV-1 και της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών, που ζυγίζουν 17 kg έως < 22 kg και 22 kg έως < 28 kg, αντίστοιχα.

Το Viread είναι επίσης διαθέσιμο ως 33 mg/g κόκκοι για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1 και της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως < 12 ετών, που ζυγίζουν < 17 kg ή οι οποίοι δεν είναι ικανοί να καταπιούν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Viread 33 mg/g κόκκοι.

Η απόφαση για τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών θα πρέπει να βασίζεται στην προσεκτική εξέταση των εξατομικευμένων αναγκών του ασθενούς και με αναφορά στις τρέχουσες παιδιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της τιμής των αρχικών ιστολογικών πληροφοριών. Τα οφέλη της μακροχρόνιας ιολογικής καταστολής με τη συνέχιση της θεραπείας πρέπει να σταθμίζονται έναντι του κινδύνου της παρατεταμένης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης ανθεκτικού ιού ηπατίτιδας Β και της αβεβαιότητας σχετικά με τον μακροχρόνιο αντίκτυπο της οστικής και νεφρικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ALT ορού θα πρέπει να είναι σταθερά αυξημένη για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών με αντιροπούμενη ηπατική νόσο λόγω HBeAg θετικής χρόνιας ηπατίτιδας Β, και για τουλάχιστον 12 μήνες στους ασθενείς με HBeAg αρνητική νόσο.

Διάρκεια της θεραπείας σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας είναι άγνωστη. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας ως εξής:

- Στους HBeAg θετικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 12 μήνες αφού επιβεβαιωθεί η HBe ορομετατροπή (HBeAg αρνητικοποίηση και HBV DNA αρνητικοποίηση με αντι-HBe ανίχνευση σε δύο διαδοχικά δείγματα ορού με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 3-6 μηνών) ή μέχρι την HBs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξουν ενδείξεις για απώλεια αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Τα επίπεδα ALT και HBV DNA ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά από τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση οποιασδήποτε όψιμης ιολογικής υποτροπής.
- Στους HBeAg αρνητικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την HBs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξουν ενδείξεις για απώλεια αποτελεσματικότητας. Μπορεί να εξεταστεί, επίσης, το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας μετά από την επίτευξη σταθερής ιολογικής καταστολής (δηλ. για τουλάχιστον 3 έτη) αρκεί τα επίπεδα ALT και HBV DNA να παρακολουθούνται τακτικά μετά από τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση τυχόν όψιμης ιολογικής υποτροπής. Σε περίπτωση παρατεταμένης θεραπείας για περισσότερο από 2 έτη, συνιστάται τακτική επαναξιολόγηση για να επιβεβαιωθεί ότι η συνέχιση της επιλεγμένης θεραπείας παραμένει κατάλληλη για τον ασθενή.

Δόση που παραλείφθηκε

Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Viread εντός 12 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Viread μαζί με τροφή όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό του δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του

Viread για περισσότερο από 12 ώρες και πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη του Viread, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό αφού περάσει περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του Viread, δεν χρειάζεται να πάρει άλλη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αν τα Viread 204 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διακοπούν σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ένδειξη έξαρσης της ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 ή παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα Viread 204 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να λαμβάνονται μία φορά την ημέρα, από του στόματος μαζί με την τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Δοκιμασία αντισωμάτων HIV πρέπει να παρέχεται σε όλους τους ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με tenofovir disoproxil (βλ. παρακάτω *Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV-1 και ηπατίτιδα Β*).

Ηπατίτιδα Β

Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι το tenofovir disoproxil δεν έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV σε άλλους μέσω σεξουαλικής επαφής ή μόλυνσης μέσω του αίματος. Θα πρέπει να εξακολουθήσουν να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις.

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

- Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide.
- Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipiroxil.
- Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανασίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Θεραπεία τριπλού συνδυασμού με νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια

Έχουν υπάρξει αναφορές με υψηλό ποσοστό ιολογικής αποτυχίας και ανάπτυξης αντοχής σε πρώιμο στάδιο σε ασθενείς με HIV, όταν το tenofovir disoproxil συνδυάστηκε με λαμβουδίνη και abacavir, όπως επίσης και με λαμβουδίνη και διδανασίνη ως θεραπευτικό σχήμα εφ' άπαξ ημερησίως.

Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά στον ενήλικο πληθυσμό

Επιδράσεις στους νεφρούς

Το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Νεφρική έκπτωση, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη, υποφωσφαταιμία και κεντρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi), έχουν αναφερθεί στην κλινική πράξη με τη χρήση του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.8).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική ασφάλεια για το tenofovir έχει μελετηθεί μόνο σε πολύ μικρό βαθμό σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min).

Επιδράσεις στα οστά

Οστικές διαταραχές, όπως οστεομαλακία, οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν ως επίμονο ή επιδεινούμενο οστικό άλγος και, σπάνια, να συντελέσουν σε κατάγματα, ενδεχομένως να συνδέονται με επαγόμενη από το tenofovir disoproxil εγγύς νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Μειώσεις της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) έχουν παρατηρηθεί με το tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας έως και 144 εβδομάδων σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV ή τον ιό HBV (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Αυτές οι μειώσεις της ΟΠ γενικά βελτιώθηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tenofovir disoproxil ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης.

Γενικά, λαμβανομένων υπόψη των οστικών διαταραχών που συνδέονται με το tenofovir disoproxil και των περιορισμένων μακροπρόθεσμων δεδομένων για την επίδραση του tenofovir disoproxil στην υγεία των οστών και στον κίνδυνο καταγμάτων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση ή με ιστορικό καταγμάτων των οστών.

Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης οστικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη επιστημονική συμβουλή.

Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά στον παιδιατρικό πληθυσμό

Υπάρχουν αβεβαιότητες σε σχέση με τις μακροχρόνιες επιδράσεις της οστικής και της νεφρικής τοξικότητας. Επιπλέον, η αναστρεψιμότητα της νεφρικής τοξικότητας δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί πλήρως. Συνεπώς, συνιστάται μια διεπιστημονική προσέγγιση για την επαρκή εκτίμηση κατά περίπτωση της ισορροπίας οφελών/κινδύνων της θεραπείας, την απόφαση της κατάλληλης παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της απόφασης για την απόσυρση της θεραπείας) και την εξέταση της ανάγκης για συμπλήρωση.

Επιδράσεις στους νεφρούς

Έχουν αναφερθεί νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμβατές με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας 2 έως < 12 ετών, στην κλινική μελέτη GS-US-104-0352 (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Νεφρική παρακολούθηση

Συνιστάται η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης και φώσφορος ορού) σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με tenofovir disoproxil όπως επίσης και η παρακολούθησή της μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες αγωγής, μετά από τρεις μήνες αγωγής και στη συνέχεια κάθε τρεις έως έξι μήνες σε ασθενείς χωρίς νεφρικούς παράγοντες κινδύνου. Για ασθενείς σε κίνδυνο για νεφρική δυσλειτουργία, απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Νεφρική διαχείριση

Αν ο φώσφορος ορού επιβεβαιωθεί ότι είναι < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) σε κάθε παιδιατρικό ασθενή που λαμβάνει tenofovir disoproxil, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να επανεξεταστεί εντός μιας

εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριπάθεια). Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης νεφρικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η συμβουλή νεφρολόγου προκειμένου να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil. Η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωρισθεί κάποια άλλη αιτία.

Συγχορήγηση και κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας

Η χρήση του tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φοσκαρνέτη, γκανσυκλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη-2). Αν η ταυτόχρονη χορήγηση του tenofovir disoproxil με νεφροτοξικές ουσίες είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία.

Περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά την έναρξη υψηλής δόσης ή πολλαπλών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil και με παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν το tenofovir disoproxil συγχορηγείται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

Υψηλότερος κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με αναστολέα πρωτεάσης ενισχυμένο με ritonavir ή cobicistat. Απαιτείται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου, η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Το tenofovir disoproxil δεν έχει κλινικά αξιολογηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία εκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό, συμπεριλαμβανομένων των μεταφεροσών πρωτεϊνών *human organic anion transporter* (hOAT) 1 και 3 ή MRP 4 (π.χ. cidofovir, ένα γνωστό νεφροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν). Αυτές οι νεφρικές μεταφερούσες πρωτεΐνες ενδέχεται να είναι υπεύθυνες για τη σωληναριακή έκκριση και εν μέρει, τη νεφρική απέκκριση του tenofovir και του cidofovir. Συνεπώς, η φαρμακοκινητική αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία εκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό συμπεριλαμβανομένων των μεταφεροσών πρωτεϊνών hOAT 1 και 3 ή MRP 4, μπορεί να μεταβληθεί αν χορηγηθούν ταυτόχρονα. Εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο, δεν ενδείκνυται η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απεκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό, αλλά αν είναι αναπόφευκτο, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Το tenofovir disoproxil δεν πρέπει να χορηγηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και πρέπει να διακοπεί σε παιδιατρικούς ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil.

Επιδράσεις στα οστά

Το Viread μπορεί να προκαλέσει μείωση της ΟΠ. Δεν υπάρχει βεβαιότητα ως προς τις επιδράσεις των σχετιζόμενων με το tenofovir disoproxil μεταβολών της ΟΠ στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον κίνδυνο μελλοντικών καταγμάτων (βλ. παράγραφο 5.1).

Επί ανίχνευσης ή υπόνοιας οστικών διαταραχών στους παιδιατρικούς ασθενείς, πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη επιστημονική συμβουλή ενδοκρινολόγου ή/και νεφρολόγου.

Ηπατική νόσος

Το tenofovir και το tenofovir disoproxil δεν μεταβολίζονται από τα ηπατικά ένζυμα. Μια φαρμακοκινητική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική φαρμακοκινητική μεταβολή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Εξάρσεις ηπατίτιδας

Εξάρσεις κατά τη θεραπεία: Αυθόρμητες εξάρσεις στη χρόνια ηπατίτιδα Β είναι σχετικά συχνές και χαρακτηρίζονται από παροδικές αυξήσεις στην ALT ορού. Μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας, η ALT ορού μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με αντιροπούμενη ηπατική νόσο, αυτές οι αυξήσεις στην ALT ορού γενικά δεν συνοδεύονται από αύξηση στις συγκεντρώσεις χολερυθρίνης ορού ή στην έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης. Οι ασθενείς με κίρρωση μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης μετά από μια έξαρση της ηπατίτιδας και συνεπώς, πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εξάρσεις μετά τη διακοπή της θεραπείας: Οξεία έξαρση της ηπατίτιδας αναφέρθηκε επίσης σε ασθενείς που είχαν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα Β. Οι εξάρσεις μετά τη θεραπεία συνήθως σχετίζονται με αύξηση του HBV DNA και στην πλειοψηφία τους φαίνεται ότι είναι αυτοπεριοριζόμενες. Εν τούτοις, έχουν αναφερθεί σοβαρές εξάρσεις, συμπεριλαμβανομένων και θανάτων. Η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε επαναλαμβανόμενα διαστήματα με κλινικό και εργαστηριακό επακόλουθο έλεγχο για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Εάν χρειάζεται, μπορεί να δικαιολογείται η συνέχιση της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της θεραπείας, εφόσον η έξαρση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

Οι ηπατικές εξάρσεις είναι ιδιαίτερες σοβαρές και ορισμένες φορές μοιραίες σε ασθενείς με μη αντιροπούμενη ηπατική νόσο.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από ηπατίτιδα C ή D: Δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του tenofovir σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C ή D.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV-1 και ηπατίτιδα Β: Λόγω του κινδύνου ανάπτυξης ανοχής του HIV, το tenofovir disoproxil πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως μέρος μιας κατάλληλης συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τους ιούς HIV/HBV. Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART) και πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε αυτή την κατηγορία των ασθενών, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή ή η οριστική παύση της θεραπείας. Εν τούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι αυξήσεις στην ALT μπορεί να αποτελούν μέρος της κάθαρσης HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir, βλ. παραπάνω *Εξάρσεις ηπατίτιδας*.

Χρήση με συγκεκριμένους αντιικούς παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C

Έχει διαπιστωθεί ότι η συγχορήγηση tenofovir disoproxil με ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir αυξάνει τις συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα, ειδικότερα στην περίπτωση που χρησιμοποιείται μαζί με κάποια αγωγή για τον HIV που περιέχει tenofovir disoproxil και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ritonavir ή cobicistat). Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil στο πλαίσιο της παρουσίας ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και κάποιου φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι και τα πιθανά οφέλη που σχετίζονται με τη συγχορήγηση ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir με tenofovir disoproxil όταν δίνονται σε συνδυασμό με κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV (π.χ. atazanavir ή darunavir), ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ταυτόχρονα με tenofovir disoproxil και κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/και μετά τη γέννηση σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα· οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες ή/και εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης, κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV ή/και μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Εκδοχα

Τα Viread 204 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Με βάση τα αποτελέσματα *in vitro* πειραμάτων και τη γνωστή οδό απέκκρισης του tenofovir, η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων του tenofovir με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, με τη μεσολάβηση του CYP450, είναι μικρή.

Η συγχορήγηση δεν συνιστάται

Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide.

Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipivoxil.

Διδανοσίνη

Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τη νεφρική οδό

Εφόσον το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με φαρμακευτικά προϊόντα που ελαττώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται για ενεργό σωληναριακή απέκκριση μέσω των μεταφεροσών πρωτεϊνών hOAT 1, hOAT 3 ή MRP 4 (π.χ. cidofovir) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir ή/και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό.

Η χρήση του tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φוסκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένου ότι το tacrolimus μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, συνιστάται στενή παρακολούθηση, όταν συγχορηγείται με tenofovir disoproxil.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του tenofovir disoproxil και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔»), δύο φορές ημερησίως ως «b.i.d.» και μία φορά ημερησίως ως «q.d.»).

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του tenofovir disoproxil και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
ANTI-ΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντιρετροϊκά		
Αναστολείς πρωτεασών		
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%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Καμία σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Καμία σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
NRTIs		
Διδανοσίνη	Η συγχορήγηση tenofovir disoproxil με διδανοσίνη οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη.	Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Η αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία. Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξαιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δόση 250 mg διδανοσίνης συγχορηγούμενη με θεραπεία tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Το tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipivoxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Αντιικοί παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C _{max} : ↑ 68% C _{min} : ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : 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%	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir και atazanavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με ledipasvir/sofosbuvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
<p>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</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με ledipasvir/sofosbuvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² 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%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και atazanavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και lopinavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Η συγχρόνηση sofosbuvir/velpatasvir και efavirenz αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του velpatasvir στο πλάσμα. Η συγχρόνηση sofosbuvir/velpatasvir με θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν efavirenz δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

¹ Δεδομένα που προκύπτουν από τη χορήγηση δόσης ταυτόχρονα με ledipasvir/sofosbuvir. Η κλιμακωτή χορήγηση (με διαφορά 12 ωρών) έδωσε παρόμοια αποτελέσματα.

² Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης του sofosbuvir.

³ Μελέτη που πραγματοποιήθηκε με επιπλέον voxilaprevir 100 mg ώστε να επιτευχθούν οι εκθέσεις του voxilaprevir που αναμένονται σε ασθενείς με λοίμωξη HCV.

Μελέτες που διενεργήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το tenofovir disoproxil συγχορηγήθηκε με emtricitabine, λαμβουδίνη, ινδιναβίρη, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ενισχυμένου με ritonavir), μεθαδόνη, ribavirin, rifampicin, tacrolimus ή το ορμονικό αντισυλληπτικό norgestimate/ethinyl oestradiol.

Το tenofovir disoproxil πρέπει να λαμβάνεται με την τροφή, καθώς η τροφή αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του tenofovir (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα από μεγάλο αριθμό εγκύων γυναικών (περισσότερες από 1.000 περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβryo/νεογνό σχετιζόμενης με το tenofovir disoproxil. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση του tenofovir disoproxil θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν αυτή κρίνεται απαραίτητη.

Στη βιβλιογραφία, η έκθεση στο tenofovir disoproxil κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης έχει καταδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV από τη μητέρα στο βρέφος εάν το tenofovir disoproxil χορηγηθεί στη μητέρα, επιπρόσθετα της χορήγησης ανοσοσφαιρίνης κατά της ηπατίτιδας B και εμβολίου κατά της ηπατίτιδας B στα βρέφη.

Σε τρεις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, συνολικά 327 έγκυες γυναίκες με χρόνια HBV λοίμωξη έλαβαν tenofovir disoproxil (245 mg) μία φορά την ημέρα από την 28η έως την 32η εβδομάδα κύησης έως και 1 με 2 μήνες μετά τον τοκετό. Οι γυναίκες και τα βρέφη παρακολουθούνταν για έως 12 μήνες μετά τον τοκετό. Δεν προέκυψε κανένα σήμα ασφάλειας από αυτά τα δεδομένα.

Θηλασμός

Ως γενικός κανόνας, εάν το νεογνό λάβει επαρκή προληπτική αγωγή για ηπατίτιδα Β κατά τον τοκετό, μια μητέρα με ηπατίτιδα Β μπορεί να θηλάσει το βρέφος της.

Το tenofovir απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε πολύ χαμηλά επίπεδα και η έκθεση των βρεφών μέσω του μητρικού γάλακτος θεωρείται αμελητέα. Αν και τα μακροπρόθεσμα δεδομένα είναι περιορισμένα, δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα βρέφη και οι μητέρες με HBV λοίμωξη που χρησιμοποιούν tenofovir disoproxil μπορούν να θηλάσουν.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι μητέρες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γονιμότητα

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις του tenofovir disoproxil στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις του tenofovir disoproxil στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι αναφέρθηκε ζάλη κατά τη θεραπεία με tenofovir disoproxil.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

HIV-1 και ηπατίτιδα Β: Σε ασθενείς που λαμβάνουν tenofovir disoproxil, έχουν αναφερθεί σπάνια συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας, νεφρική έκπτωση και όχι συχνά συμβάντα κεντρικής σωληναριοπάθειας (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) που μερικές φορές οδηγούν σε οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα). Συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας για ασθενείς που λαμβάνουν Viread (βλ. παράγραφο 4.4).

HIV-1: Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες ως αποτέλεσμα της θεραπείας με το tenofovir disoproxil, σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες. Αυτές οι αντιδράσεις κυμαίνονται συνήθως από ήπια έως μέτρια γαστρεντερικά συμβάντα. Περίπου το 1% των ενηλίκων ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το tenofovir disoproxil διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των γαστρεντερικών συμβάντων.

Ηπατίτιδα Β: Περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες ως αποτέλεσμα της θεραπείας με το tenofovir disoproxil, οι περισσότερες από τις οποίες είναι ήπιες. Σε κλινικές μελέτες ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HBV, η πιο συχνά εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στο tenofovir disoproxil ήταν η ναυτία (5,4%).

Οξεία έξαρση της ηπατίτιδας αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν τη θεραπεία καθώς και σε ασθενείς που είχαν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα Β (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στο tenofovir disoproxil βασίζεται σε δεδομένα από κλινικές μελέτες και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Κλινικές μελέτες HIV-1: Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δεδομένα κλινικών μελετών HIV-1 βασίζεται στην εμπειρία από δύο μελέτες σε 653 ενήλικες ασθενείς που είχαν δεχθεί αγωγή στο παρελθόν, έλαβαν tenofovir disoproxil (n = 443) ή εικονικό φάρμακο (n = 210) σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για 24 εβδομάδες και επίσης σε μία διπλή τυφλή συγκριτική ελεγχόμενη μελέτη στην οποία 600 πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες ασθενείς έλαβαν

αγωγή με tenofovir disoproxil 245 mg (n = 299) ή σταβουδίνη (n = 301) σε συνδυασμό με λαμβουδίνη ή εφραβιρένζη για 144 εβδομάδες.

Κλινικές μελέτες ηπατίτιδας Β: Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δεδομένα κλινικών μελετών HBV βασίζεται κυρίως στην εμπειρία από δύο διπλά τυφλές συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες, στις οποίες 641 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg καθημερινά (n = 426) ή adefovir dipivoxil 10 mg καθημερινά (n = 215) για 48 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη συνεχιζόμενη θεραπεία για 384 εβδομάδες ήταν συμβατές με το προφίλ ασφαλείας του tenofovir disoproxil. Μετά από μια αρχική μείωση περίπου -4,9 ml/min (με χρήση της εξίσωσης Cockcroft Gault) ή -3,9 ml/min/1,73 m² (με χρήση της εξίσωσης τροποποίησης της διαίτας στη νεφρική νόσο [MDRD]) μετά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας, ο ρυθμός της ετήσιας μείωσης μετά την έναρξη της θεραπείας της νεφρικής λειτουργίας που αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν -1,41 ml/min ανά έτος (με χρήση της εξίσωσης Cockcroft Gault) και -0,74 ml/min/1,73 m² ανά έτος (με χρήση της εξίσωσης MDRD).

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο: Το προφίλ ασφαλείας του tenofovir disoproxil σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο αξιολογήθηκε σε μία διπλά τυφλή, ενεργά ελεγχόμενη μελέτη (GS-US-174-0108) στην οποία οι ενήλικες ασθενείς έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n=45) ή emtricitabine συν tenofovir disoproxil (n=45) ή entecavir (n=22) για 48 εβδομάδες.

Στο σκέλος της θεραπείας με tenofovir disoproxil, 7% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας, 9% των ασθενών παρουσίασαν επιβεβαιωμένη αύξηση στη κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή επιβεβαιωμένο φώσφορο ορού < 2 mg/dl μέχρι την 48η εβδομάδα. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του συνδυασμού του σκέλους που περιείχε tenofovir και του σκέλους που περιείχε entecavir. Μετά από 168 εβδομάδες, 16% (7/45) της ομάδας του tenofovir disoproxil, 4% (2/45) της ομάδας της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 14% (3/22) της ομάδας του entecavir παρουσίασαν αποτυχία ανεκτικότητας. Δέκα τρία τοις εκατό (6/45) της ομάδας του tenofovir disoproxil, 13% (6/45) της ομάδας της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 9% (2/22) της ομάδας του entecavir είχαν επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή επιβεβαιωμένο φώσφορο ορού < 2 mg/dl.

Κατά την 168η εβδομάδα, σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, το ποσοστό θανάτου ήταν 13% (6/45) στην ομάδα του tenofovir disoproxil, 11% (5/45) στην ομάδα της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 14% (3/22) στην ομάδα του entecavir. Το ποσοστό ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ήταν 18% (8/45) στην ομάδα του tenofovir disoproxil, 7% (3/45) στην ομάδα της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 9% (2/22) στην ομάδα του entecavir.

Οι ασθενείς με υψηλό βαθμό CPT κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν πιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με αντοχή στη λαμβουδίνη: Δεν αναγνωρίστηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες στο tenofovir disoproxil από μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (GS-US-174 0121) στην οποία 280 ασθενείς με αντοχή στη λαμβουδίνη έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 141) ή emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 139) για 240 εβδομάδες.

Παρακάτω παρουσιάζονται ανά σύστημα, κατηγορία οργάνου και συχνότητα οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται (τουλάχιστον πιθανολογείται) να συσχετίζονται με τη θεραπεία. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Πίνακας 2: Συνοπτική περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil βάσει των κλινικών μελετών και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία

Συχνότητα	Tenofovir disoproxil
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	
Πολύ συχνές:	υποφωσφαταιμία ¹
Όχι συχνές:	υποκαλιαιμία ¹
Σπάνιες:	γαλακτική οξέωση
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές:	ζάλη
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	
Πολύ συχνές:	διάρροια, εμετός, ναυτία
Συχνές:	μετεωρισμός
Όχι συχνές:	παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	
Συχνές:	αυξημένες αμινοτρανφεράσες
Σπάνιες:	ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Πολύ συχνές:	εξάνθημα
Σπάνιες:	αγγειοίδημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	
Συχνές:	μειωμένη οστική πυκνότητα ³
Όχι συχνές:	ραβδομύωση ¹ , μυϊκή αδυναμία ¹
Σπάνιες:	οστεομαλακία (που εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) ^{1, 2} , μυοπάθεια ¹
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	
Όχι συχνές:	αυξημένη κρεατινίνη, κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi)
Σπάνιες:	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, οξεία σωληναριακή νέκρωση, νεφρίτις (συμπεριλαμβανομένης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας) ² , νεφρογενής άποιος διαβήτης
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Πολύ συχνές:	καταβολή

¹ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιώδως συσχετιζόμενη με το tenofovir disoproxil στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.

² Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή στο διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης στο tenofovir disoproxil. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκτεθεί στο tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και το διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης (n = 7,319).

³ Η συχνότητα αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας εκτιμήθηκε βάσει δεδομένων ασφάλειας που προέκυψαν από διαφορετικές κλινικές μελέτες με το TDF σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV. Βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

HIV-1 και ηπατίτιδα Β:

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς το Viread μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη συνιστάται η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 *Περίληψη του προφίλ ασφάλειας*). Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (όπως ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη, προχωρημένη λοίμωξη HIV, ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα) έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλιπή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαλακτική οξέωση

Έχουν αναφερθεί περιστατικά γαλακτικής οξέωσης με το tenofovir disoproxil ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά. Οι ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης, όπως ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν γαλακτική οξέωση έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρή γαλακτική οξέωση

κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων εκβάσεων.

HIV-1:

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4)

Σύνδρομο επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε λοιμώξεις από ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατίτιδα Β:

Εξάρσεις ηπατίτιδας κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Σε μελέτες με πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσίδια ασθενείς, αυξήσεις στην ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας >10 φορές το ΑΦΟ (Ανώτατο Φυσιολογικό Όριο) και >2 φορές την τιμή κατά την έναρξη εμφανίστηκαν στο 2,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με tenofovir disoproxil. Οι αυξήσεις στην ALT είχαν διάμεσο χρόνο μέχρι την έναρξη 8 εβδομάδες, επιλύθηκαν με τη συνέχιση της θεραπείας και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, συσχετίστηκαν με $\geq 2 \log_{10}$ αντίγραφα/ml μείωση στο ιικό φορτίο που προηγήθηκε ή συνέπεσε με την αύξηση της ALT. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξάρσεις ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV, παρουσιάστηκαν κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις εξάρσεων ηπατίτιδας, μετά τη διακοπή της θεραπείας για τον ιό HBV (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1:

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες (μελέτες GS-US-104-0321 και GS-US-104-0352) σε 184 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 έως < 18 ετών) που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 93) ή εικονικό φάρμακο/ενεργό συγκριτικό παράγοντα (n = 91) σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες για 48 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του tenofovir disoproxil στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 *Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών* και 5.1).

Μειώσεις της ΟΠ έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε εφήβους που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που έλαβαν tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε παιδιά που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που άλλαξαν σε tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που παρέμειναν στην αγωγή τους που περιείχε σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 8 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς (9,0%) που εκτέθηκαν στο tenofovir disoproxil (διάμεση έκθεση στο tenofovir disoproxil 331 εβδομάδες) διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πέντε ασθενείς (5,6%) είχαν εργαστηριακά

ευρήματα που ήταν κλινικά συμβατά με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, 4 εκ των οποίων διέκοψαν τη θεραπεία με το tenofovir disoproxil. Επτά ασθενείς είχαν τιμές υπολογιζόμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) μεταξύ 70 και 90 ml/min/1,73 m². Μεταξύ αυτών, 3 ασθενείς εμφάνισαν κλινικά σημαντική μείωση στον υπολογιζόμενο GFR η οποία βελτιώθηκε μετά τη διακοπή του tenofovir disoproxil.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη (μελέτη GS-US-174 0115) σε 106 εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως <18 ετών) με χρόνια ηπατίτιδα Β, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg (n=52) ή εικονικό φάρμακο (n=54) για 72 εβδομάδες και στην τυχαιοποιημένη μελέτη (μελέτη GS-US-174-0144) σε 89 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (ηλικίας 2 έως <12 ετών) που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n=60) ή εικονικό φάρμακο (n=29) για 48 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του tenofovir disoproxil στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 *Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών* και 5.1).

Μειώσεις της ΟΠ έχουν παρατηρηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <18 ετών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HBV. Οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που έλαβαν tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Εξάρσεις ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HBV, έχει παρουσιαστεί κλινική και εργαστηριακή απόδειξη της ηπατίτιδας μετά τη διακοπή του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.3) και πρέπει να εφαρμοστεί η συνήθης υποστηρικτική θεραπεία, όπως απαιτείται.

Θεραπεία

Το tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Η διάμεση κάθαρση του tenofovir με αιμοκάθαρση είναι 134 ml/min. Δεν είναι γνωστό εάν το tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικό για συστηματική χρήση, νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05AF07

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το tenofovir disoproxil fumarate είναι το φουμαρικό άλας του προφαρμάκου tenofovir disoproxil. Το tenofovir disoproxil απορροφάται και μετατρέπεται στην ενεργή ουσία tenofovir, η οποία είναι ένα ανάλογο μονοφωσφορικού νουκλεοσιδίου (νουκλεοτίδιο). Στη συνέχεια, το tenofovir μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη tenofovir diphosphate, ένα υποχρεωτικό τερματιστή αλυσίδας, από κυτταρικά ένζυμα συνεχούς έκφρασης. Το tenofovir diphosphate εμφανίζει ενδοκυτταρικό χρόνο ημιζωής 10 ωρών σε ενεργοποιημένα μονοπύρνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) και 50 ωρών σε εν ηρεμία μονοπύρνα κύτταρα. Το tenofovir diphosphate αναστέλλει την ανάστροφη μεταγραφάση HIV-1 και την πολυμεράση HBV με άμεσο ανταγωνισμό δέσμευσης στο φυσικό δεσοξυριβονουκλεοτίδιο-υπόστρωμα, καθώς και με τερματισμό της αλυσίδας του DNA μετά την ενσωμάτωση στο DNA. Το tenofovir diphosphate είναι ασθενής αναστολέας των κυτταρικών πολυμερασών α , β και γ . Σε συγκεντρώσεις μέχρι 300 $\mu\text{mol/l}$, επίσης δεν έχει διαπιστωθεί επίδραση του tenofovir στη σύνθεση του μιτοχondριακού DNA ή στην παραγωγή γαλακτικού οξέος, σε δοκιμασίες *in vitro*.

Δεδομένα σχετικά με τον HIV

HIV αντι-ικκή δράση in vitro: Η συγκέντρωση του tenofovir που απαιτείται για 50% αναστολή (EC_{50}) του αρχέγονου εργαστηριακού στελέχους HIV-1_{IIIIB} είναι 1-6 $\mu\text{mol/l}$ σε λεμφοειδείς κυτταρικές γραμμές και 1,1 $\mu\text{mol/l}$ ενάντια σε πρωτογενείς απομονωμένους ιούς HIV-1 του υποτύπου B σε PBMCs. Επίσης, το tenofovir είναι ενεργό ενάντια στους υποτύπους A, C, D, E, F, G και O και ενάντια στον HIV_{BaL} σε πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα. Το tenofovir εμφανίζεται δραστικό *in vitro* ενάντια στον HIV-2, με EC_{50} ίση με 4,9 $\mu\text{mol/l}$ σε κύτταρα MT-4.

Αντοχή: Έχουν επιλεγεί *in vitro* και σε ορισμένους ασθενείς στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο tenofovir και μια K65R μετάλλαξη στην ανάστροφη μεταγραφάση (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια). Το tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς υπό προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή με στελέχη που περιλαμβάνουν την K65R μετάλλαξη (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, μια K70E υποκατάσταση στην ανάστροφη μεταγραφάση του HIV-1 έχει επιλεγεί από το tenofovir και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία χαμηλού επιπέδου στο tenofovir.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί θεραπεία αξιολόγησαν την αντι-HIV δράση του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι στελεχών του HIV-1 με αντοχή στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ασθενείς με HIV που εκφράζει 3 ή περισσότερες μεταλλάξεις που συσχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης (TAMs) και περιλαμβάνουν, είτε την M41L είτε την L210W μετάλλαξη της ανάστροφης μεταγραφάσης, επέδειξαν μειωμένη ανταπόκριση στην αγωγή με tenofovir disoproxil 245 mg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε ενήλικες ασθενείς που έχουν ήδη δεχθεί αγωγή και πρωτοθεραπευόμενους με HIV-1 λοίμωξη έχει αποδειχθεί σε μελέτες διάρκειας 48 εβδομάδων και 144 εβδομάδων, αντίστοιχα.

Στη μελέτη GS-99-907 χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο ή το tenofovir disoproxil 245 mg σε 550 ενήλικες ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί αγωγή για 24 εβδομάδες. Κατά την έναρξη της δοκιμής ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4 ήταν 427 κύτταρα/ mm^3 , η μέση τιμή HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 3,4 \log_{10} αντίγραφα/ml (το 78% των ασθενών είχε ιικό φορτίο < 5.000 αντίγραφα/ml) και η μέση διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας HIV ήταν 5,4 χρόνια. Η γονοτυπική ανάλυση των απομονωμένων ιών HIV κατά την έναρξη από 253 ασθενείς έδειξε ότι το 94% των ασθενών παρουσίασε ανθεκτικές μεταλλάξεις HIV-1 που σχετίζονταν με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, το 58% παρουσίασε μεταλλάξεις που σχετίζονταν με πρωτεασικούς

αναστολείς και το 48% παρουσίασε μεταλλάξεις που σχετίζονταν με μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Κατά την 24^η εβδομάδα, η μέση, χρονικά σταθμισμένη μεταβολή από την τιμή κατά την έναρξη όσον αφορά τα HIV-1 RNA επίπεδα στο πλάσμα (DAVG₂₄) ήταν -0,03 log₁₀ αντίγραφα/ml και -0,61 log₁₀ αντίγραφα/ml για τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και του tenofovir disoproxil 245 mg (p < 0,0001). Κατά την 24^η εβδομάδα, παρατηρήθηκε μια σημαντική στατιστική διαφορά, υπέρ της αγωγής με το tenofovir disoproxil 245 mg, στη μέση, χρονικά σταθμισμένη μεταβολή (DAVG₂₄) του αριθμού κυττάρων CD4 από την έναρξη (+13 κύτταρα/mm³ για την ομάδα του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι -11 κυττάρων/mm³ για την ομάδα εικονικού φαρμάκου, τιμή p = 0,0008). Η αντι-ικική ανταπόκριση του tenofovir disoproxil ήταν παραμένουσα και για τις 48 εβδομάδες (DAVG₄₈ ήταν -0,57 log₁₀ αντίγραφα/ml, το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 ή 50 αντίγραφα ήταν 41% και 18% αντίστοιχα) Οκτώ (2%) ασθενείς υπό tenofovir disoproxil 245 mg ανέπτυξαν την K65R μετάλλαξη εντός των πρώτων 48 εβδομάδων.

Η διάρκειας 144 εβδομάδων διπλή τυφλή, ενεργά ελεγχόμενη φάση της μελέτης GS-99-903, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι της σταβουδίνης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με λαμβουδίνη και εφραβιρένζη σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή θεραπεία ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη. Κατά την έναρξη η μέση τιμή των CD4 κυττάρων ήταν 279 κύτταρα/mm³, το μέσο ιικό φορτίο ήταν 4,91 log₁₀ αντίγραφα/ml, το 19% των ασθενών είχαν συμπτωματική HIV-1 λοίμωξη και το 18% είχαν AIDS. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν βάσει των HIV-1 RNA και του αριθμού των CD4 κυττάρων κατά την έναρξη. Κατά την έναρξη, το 43% των ασθενών είχαν ιικό φορτίο > 100.000 αντίγραφα/ml και το 39% είχαν αριθμό CD4 κυττάρων < 200 κύτταρα/ml.

Με ανάλυση πρόθεσης θεραπείας, (ελλιπή δεδομένα και μετάταξη σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) θεωρήθηκαν ως αποτυχία), το ποσοστό ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 αντίγραφα/ml και 50 αντίγραφα/ml μετά 48 εβδομάδες θεραπείας ήταν 80% και 76% αντίστοιχα στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg σε σύγκριση με 84% και 80% του σκέλους της σταβουδίνης. Κατά την 144^η εβδομάδα το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 αντίγραφα/ml και 50 αντίγραφα/ml ήταν 71% και 68% αντίστοιχα στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg, σε σύγκριση με 64% και 63% στο σκέλος της σταβουδίνης.

Η κατά μέσο όρο αλλαγή από την έναρξη για το HIV-1 RNA και τον αριθμό των CD4 κυττάρων κατά την 48^η εβδομάδα θεραπείας ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες υπό θεραπεία (-3,09 και -3,09 log₁₀ αντίγραφα/ml, +169 και 167 κύτταρα/mm³ στις ομάδες του tenofovir disoproxil 245 mg και σταβουδίνης αντίστοιχα). Κατά την 144^η εβδομάδα η μέση αλλαγή κατά την έναρξη παρέμεινε παρόμοια και στα δύο σκέλη της θεραπείας (-3,07 και -3,03 log₁₀ αντίγραφα/ml +263 και +283 κύτταρα/mm³ στις ομάδες του tenofovir disoproxil 245 mg και της σταβουδίνης αντίστοιχα). Μία σταθερή ανταπόκριση στην θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg διαπιστώθηκε ασχέτως του αριθμού CD4 κυττάρων κατά την έναρξη.

Η K65R μετάλλαξη εμφανίστηκε σε ελαφρά υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (2,3% έναντι 0,7%). Η αντοχή στην εφραβιρένζη ή στην λαμβουδίνη είτε προηγείτο είτε συνέπιπτε με την ανάπτυξη της K65R σε όλες τις περιπτώσεις. Οκτώ ασθενείς είχαν HIV με έκφραση της K65R στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg, σε 7 εκ των οποίων εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 εβδομάδων της θεραπείας και στον τελευταίο την 96^η εβδομάδα. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω ανάπτυξη της K65R μέχρι την 144^η εβδομάδα. Ένας ασθενής στο σκέλος του tenofovir disoproxil ανέπτυξε την K70E υποκατάσταση στον ιό. Από γονοτυπικές και φαινοτυπικές αναλύσεις δεν υπήρξε ένδειξη άλλων οδών για ανάπτυξη αντοχής στο tenofovir.

Δεδομένα σχετικά με τον HBV

Αντι-ικική δράση HBV in vitro: Η αντι-ικική δράση *in vitro* του tenofovir κατά του HBV αξιολογήθηκε στην κυτταρική γραμμή HepG2 2.2.15. Οι τιμές EC₅₀ για το tenofovir ήταν στο εύρος από 0,14 έως 1,5 μmol/l, με τιμές CC₅₀ (50% συγκέντρωση κυτταροτοξικότητας) >100 μmol/l.

Αντοχή: Δεν αναγνωρίστηκαν HBV μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια). Σε αναλύσεις με κυτταρική βάση, τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtV173L, rtL180M και rtM204I/V που σχετίζονται με αντοχή στη λαμβουδίνη και στην τελμπιβουδίνη έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 0,7 έως 3,4 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V και rtM250V που σχετίζονται με αντοχή στο entecavir έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 0,6 έως 6,9 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtA181V και rtN236T που σχετίζονται με αντοχή στο adefovir έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 2,9 έως 10 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Οι ιοί που περιέχουν τη μετάλλαξη rtA181T παρέμειναν ευαίσθητοι στο tenofovir με τιμές EC₅₀ 1,5 φορά εκείνη του αρχέγονου ιού.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η επίδειξη του οφέλους του tenofovir disoproxil σε αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη νόσο βασίζεται σε ιολογικές, βιοχημικές και ορολογικές ανταποκρίσεις σε ενήλικες με HBeAg θετική ή HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β. Οι υπό θεραπεία ασθενείς περιελάμβαναν αυτούς που ήταν πρωτοθεραπευόμενοι, που είχαν λάβει αγωγή με λαμβουδίνη, αγωγή με adefovir dipivoxil και ασθενείς με μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη λαμβουδίνη ή/και αντοχή στο adefovir dipivoxil κατά την έναρξη της θεραπείας. Έχει καταδειχθεί όφελος με βάση τις ιστολογικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο.

Εμπειρία με ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο κατά την 48η εβδομάδα (μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174 0103)

Τα αποτελέσματα 48 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες φάσης 3 που σύγκριναν το tenofovir disoproxil με το adefovir dipivoxil σε ενήλικες ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω. Η μελέτη GS-US-174 0103 διενεργήθηκε σε 266 (τυχαιοποιημένους και υπό θεραπεία) HBeAg θετικούς ασθενείς, ενώ η μελέτη GS-US-174-0102 διενεργήθηκε σε 375 (τυχαιοποιημένους και υπό θεραπεία) ασθενείς αρνητικούς για HBeAg και θετικούς για HBeAb.

Και στις δύο αυτές μελέτες, το tenofovir disoproxil ήταν σημαντικά ανώτερο σε σχέση με το adefovir dipivoxil για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο πλήρους ανταπόκρισης (οριζόμενο ως επίπεδα HBV DNA <400 αντίγραφα/ml και βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell). Η θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg συσχετίστηκε επίσης με σημαντικά υψηλότερες αναλογίες ασθενών με HBV DNA <400 αντίγραφα/ml σε σύγκριση με τη θεραπεία με adefovir dipivoxil 10 mg. Και οι δύο θεραπείες παρείχαν παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την ιστολογική ανταπόκριση (οριζόμενη ως βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell) κατά την 48η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 3 παρακάτω).

Στη μελέτη GS-US-174 0103 σε μια σημαντικά υψηλότερη αναλογία ασθενών στην ομάδα tenofovir disoproxil από εκείνη στην ομάδα adefovir dipivoxil εμφανίστηκε ομαλοποιημένη η ALT και επετεύχθη αρνητικοποίηση του HBsAg κατά την 48η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 3 παρακάτω).

Πίνακας 3: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg αρνητικούς και HBeAg θετικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 48η εβδομάδα

Παράμετρος	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174 0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n=250	Adefovir dipivoxil 10 mg n=125	Tenofovir disoproxil 245 mg n=176	Adefovir dipivoxil 10 mg n=90
Πλήρης ανταπόκριση (%)^a	71*	49	67*	12
Ιστολογία Ιστολογική ανταπόκριση (%) ^b	72	69	74	68

Παράμετρος	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174 0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n=250	Adefovir dipivoxil 10 mg n=125	Tenofovir disoproxil 245 mg n=176	Adefovir dipivoxil 10 mg n=90
Διάμεση μείωση HBV DNA από την έναρξη^c (log ₁₀ αντίγραφα/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) <400 αντίγραφα/ml (<69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Ομαλοποιημένα ALT ^d	76	77	68*	54
Ορολογία (%) HBeAg αρνητικοποίηση/ορομετατροπή HBsAg αρνητικοποίηση/ορομετατροπή	δεν εφαρμόζεται 0/0	δεν εφαρμόζεται 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

* Τιμή p έναντι adefovir dipivoxil <0,05.

^a Πλήρης ανταπόκριση οριζόμενη ως επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml και βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

^b Βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

^c Η διάμεση μεταβολή HBV DNA από την έναρξη αντικατοπτρίζει μόνο τη διαφορά μεταξύ του HBV DNA κατά την έναρξη και του ορίου ανίχνευσης (LOD) της ανάλυσης.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

n/a = δεν εφαρμόζεται.

Το tenofovir disoproxil συσχέτιστηκε με σημαντικά υψηλότερες αναλογίες ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (<169 αντίγραφα/ml [<29 IU/ml], όριο της ποσοτικοποίησης της ανάλυσης HBV Roche Cobas Taqman), σε σύγκριση με το adefovir dipivoxil (μελέτη GS-US-174-0102, 91%, 56% και μελέτη GS-US-174 0103, 69%, 9%, αντίστοιχα).

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια (n=51) και στους πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσίδια ασθενείς (n=375), καθώς και στους ασθενείς με φυσιολογική ALT (n=21) και μη φυσιολογική ALT (n=405) κατά την έναρξη, όταν συνδυάστηκαν οι μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174 0103. Σαράντα εννέα από τους 51 ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με λαμβουδίνη. Στο εβδομήντα τρία τοις εκατό των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και στο 69% των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσίδια ασθενών επετεύχθη πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ στο 90% των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και στο 88% των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσίδια ασθενών επετεύχθη καταστολή του HBV DNA <400 αντίγραφα/ml. Όλοι οι ασθενείς με φυσιολογική ALT κατά την έναρξη και το 88% των ασθενών με μη φυσιολογική ALT κατά την έναρξη πέτυχαν καταστολή του HBV DNA <400 αντίγραφα/ml.

Εμπειρία πέραν των 48 εβδομάδων στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174 0103

Στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174 0103, μετά τη λήψη διπλά τυφλής θεραπείας για 48 εβδομάδες (είτε tenofovir disoproxil 245 mg είτε adefovir dipivoxil 10 mg), οι ασθενείς άλλαξαν χωρίς διακοπή σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil. Στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174 0103, 77% και 61% των ασθενών συνέχισαν στη μελέτη μέχρι την 384η εβδομάδα, αντίστοιχα. Κατά την 96η, την 144η, την 192η, την 240η, την 288η και την 384η εβδομάδα, η ιολογική καταστολή, οι βιοχημικές και οι ορολογικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν με συνεχιζόμενη θεραπεία με tenofovir disoproxil (βλ. Πίνακες 4 και 5 παρακάτω).

Πίνακας 4: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς με αντιροπούμενη νόσο κατά την 96η, την 144η, την 192η, την 240η, την 288η και την 384η εβδομάδα με θεραπεία ανοικτής επισήμανσης

Παράμετρος ^a	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n=250						Adefovir dipiroxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n=125					
Εβδομάδα	96 ^b	144 ^e	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) <400 αντίγραφα/ml (<69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Ορολογία (%) HBeAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή HBsAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι	δεν εφαρ μόζετ αι
	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 Βασισμένη στον Αλγόριθμο Μακροχρόνιας Αξιολόγησης (Long Term Evaluation algorithm, LTE Analysis) – Οι ασθενείς, οι οποίοι διέκοψαν από τη μελέτη οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από την 384η εβδομάδα λόγω καταληκτικού σημείου οριζόμενου από το πρωτόκολλο, καθώς επίσης και όσοι ολοκλήρωσαν την 384η εβδομάδα, περιλαμβάνονται στον παρονομαστή.

^b 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^c 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

^e 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^f 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^g 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^h 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

ⁱ 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^j 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^k Ένας ασθενής στην ομάδα αυτή έγινε HBsAg αρνητικός για πρώτη φορά στην επίσκεψη κατά την 240η εβδομάδα και συνέχισε στη μελέτη κατά το χρόνο διακοπής των δεδομένων. Ωστόσο, η αρνητικοποίηση HBsAg του ατόμου επιβεβαιώθηκε τελικά στην επόμενη επίσκεψη.

^l 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^m 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

ⁿ Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier εξαιρουμένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-TDF).

^o 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^p 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipiroxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

n/a = δεν εφαρμόζεται.

Πίνακας 5: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς με αντιροπούμενη νόσο κατά την 96η, την 144η, την 192η, την 240η, την 288η και την 384η εβδομάδα με θεραπεία ανοικτής επισήμανσης

Παράμετρος ^a	Μελέτη 174 0103 (HBeAg θετικό)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n=176						Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n=90					
Εβδομάδα	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) <400 αντίγραφα/ml (<69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Ορολογία (%) HBeAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή HBsAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή	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 Βασισμένη στον Αλγόριθμο Μακροχρόνιας Αξιολόγησης (Long Term Evaluation algorithm, LTE Analysis) – Οι ασθενείς, οι οποίοι διέκοψαν από τη μελέτη οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από την 384η εβδομάδα λόγω καταληκτικού σημείου οριζόμενου από το πρωτόκολλο, καθώς επίσης και όσοι ολοκλήρωσαν την 384η εβδομάδα, περιλαμβάνονται στον παρονομαστή.

^b 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^c 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

^e 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^f 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^g Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan-Meier συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-ITT).

^h 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

ⁱ 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^j 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^k 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^l Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier εξαιρουμένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-TDF).

^m 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

ⁿ 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^o 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^p 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

Αντιστοιχισμένα δεδομένα βιοψίας ήπατος κατά την έναρξη και κατά την 240η εβδομάδα ήταν διαθέσιμα για 331/489 ασθενείς που παρέμειναν στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174 0103 κατά την 240η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 6 παρακάτω). Ενενήντα πέντε τοις εκατό (225/237) των ασθενών χωρίς κίρρωση κατά την έναρξη και 99% (93/94) των ασθενών με κίρρωση κατά την έναρξη παρουσίασαν είτε καμία μεταβολή είτε βελτίωση στην ίνωση (κλίμακα ίνωσης Ishak). Από τους 94 ασθενείς με κίρρωση κατά την έναρξη (κλίμακα ίνωσης Ishak: 5-6), 26% (24) δεν παρουσίασαν καμία

μεταβολή στην κλίμακα ίνωσης Ishak και 72% (68) παρουσίασαν υποχώρηση της κίρρωσης κατά την 240η εβδομάδα με μείωση στην κλίμακα ίνωσης Ishak τουλάχιστον 2 σημείων.

Πίνακας 6: Ιστολογική ανταπόκριση (%) σε HBeAg αρνητικά και HBeAg θετικά άτομα με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 240η εβδομάδα σε σύγκριση με την έναρξη

	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174 0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n=250 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n=125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n=176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n=90 ^d
Ιστολογική ανταπόκριση ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ιστολογίας συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα βιοψίας ήπατος (Απουσία = Αποκλεισμός) κατά την 240η εβδομάδα. Η ανταπόκριση μετά την προσθήκη της emtricitabine αποκλείστηκε (σύνολο 17 ατόμων και στις δύο μελέτες).

^b Βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στη βαθμολογία ίνωσης Knodell.

^c 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από έως 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^d 48 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από έως 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

Εμπειρία σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη

Σε τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη 48 εβδομάδων με tenofovir disoproxil 245 mg σε ενήλικες ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV-1 λοίμωξη και χρόνια ηπατίτιδα Β σε προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη (μελέτη ACTG-5127), τα μέσα επίπεδα HBV DNA ορού κατά την έναρξη σε ασθενείς τυχαίοποιημένους στο σκέλος tenofovir ήταν 9,45 log₁₀ αντίγραφα/ml (n=27). Η θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg συσχετίστηκε με μια μέση μεταβολή στο HBV DNA ορού από την έναρξη, στους ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα 48 εβδομάδων, της τάξης του -5,74 log₁₀ αντίγραφα/ml (n = 18). Επιπλέον, 61% των ασθενών είχαν φυσιολογική ALT κατά την 48η εβδομάδα.

Εμπειρία σε ασθενείς με επιμένουσα ιική αντιγραφή (μελέτη GS-US-174-0106)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg ή του tenofovir disoproxil 245 mg συν 200 mg emtricitabine αξιολογήθηκε σε τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη (μελέτη GS-US-174-0106), σε HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ενήλικες ασθενείς που είχαν επιμένουσα ιαμία (HBV DNA ≥ 1.000 αντίγραφα/ml) ενώ λάμβαναν adefovir dipivoxil 10 mg για περισσότερο από 24 εβδομάδες. Κατά την έναρξη, στην ομάδα θεραπείας το 57% των ασθενών τυχαίοποιημένων στο σκέλος tenofovir disoproxil έναντι του 60% των ασθενών τυχαίοποιημένων στο σκέλος emtricitabine συν tenofovir disoproxil, είχε προηγουμένως λάβει θεραπεία με λαμβουδίνη. Συνολικά κατά την 24^η εβδομάδα, η θεραπεία με αγωγή που περιείχε tenofovir disoproxil είχε ως αποτέλεσμα το 66% (35/53) των ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml (< 69 IU/ml) έναντι του 69% (36/52) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil (p = 0,672). Επιπρόσθετα, το 55% (29/53) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (< 169 αντίγραφα/ml [< 29 IU/ml]), όριο της ποσοτικοποίησης της ανάλυσης HBV Roche Cobas TaqMan) έναντι του 60% (31/52) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil (p = 0,504). Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων θεραπείας πέραν της 24^{ης} εβδομάδας ήταν δύσκολο να ερμηνευτούν, εφόσον οι ερευνητές είχαν την επιλογή να εντατικοποιήσουν τη θεραπεία σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με emtricitabine συν tenofovir disoproxil. Μακροχρόνιες μελέτες για να αξιολογηθεί ο λόγος οφέλους/κίνδυνου της διπλής θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil, σε ασθενείς με HBV μονο-λοίμωξη, βρίσκονται σε εξέλιξη.

Εμπειρία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο τη 48^η εβδομάδα (μελέτη GS-US-174-0108)

Η μελέτη GS-US-174-0108 είναι μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή ενεργοποιημένη μελέτη που αξιολογεί την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil (n = 45), της emtricitabine συν το tenofovir disoproxil (n = 45), και του entecavir (n = 22), σε ασθενείς με μη

αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Στο σκέλος θεραπείας με tenofovir disoproxil, οι ασθενείς είχαν μέση βαθμολογία CPT των 7,2, η μέση HBV DNA των 5,8 \log_{10} αντίγραφα/ml και η μέση ALT στον ορό των 61 U/l κατά την έναρξη. Σαράντα δύο τοις εκατό (19/45) των ασθενών είχαν τουλάχιστον 6 μήνες προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στη λαμβιβουδίνη, το 20% (9/45) των ασθενών είχαν προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στο adefovir dipiroxil και 9 του 45 ασθενείς (20%) είχαν μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβιβουδίνη ή/και στο adefovir dipiroxil κατά την έναρξη. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ασφάλειας ήταν η διακοπή λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας και η επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή ο επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl.

Σε ασθενείς με βαθμούς CPT ≤ 9 , 74% (29/39) στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 94% (33/35) στην ομάδα θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil επετεύχθησαν επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας.

Συνολικά, τα δεδομένα που εξήχθησαν από τη μελέτη αυτή είναι υπερβολικά περιορισμένα ώστε να εξαχθούν οποιαδήποτε οριστικά συμπεράσματα σχετικά με τη σύγκριση της emtricitabine συν tenofovir disoproxil έναντι του tenofovir disoproxil (βλ. Πίνακα 7 παρακάτω).

Πίνακας 7: Παράμετροι ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο κατά την 48^η εβδομάδα

Παράμετρος	Μελέτη 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg ή 1 mg) n = 22
Αποτυχία ανεκτικότητας (μόνιμη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Επιβεβαιωμένη αύξηση της κρεατινίνης ορού $\geq 0,5$ mg/dl από την έναρξη ή επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 αντίγραφα/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Ομαλοποιημένη ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Μείωση ≥ 2 βαθμών στη CPT από την έναρξη n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Μέση αλλαγή στο βαθμό CPT από την έναρξη	-0,8	-0,9	-1,3
Μέση αλλαγή στο βαθμό ΜΗΝΤΣ (Μοντέλο Ηπατικής Νόσου Τελικού Σταδίου) από την έναρξη	-1,8	-2,3	-2,6

^a Τιμή p η οποία συγκρίνει το σκέλος που περιέχει το συνδυασμό με tenofovir έναντι του σκέλους με entecavir = 0,622,

^b Τιμή p η οποία συγκρίνει το σκέλος που περιέχει το συνδυασμό με tenofovir έναντι του σκέλους με entecavir = 1,000.

Εμπειρία πέραν των 48 εβδομάδων στη μελέτη GS-US-174-0108

Χρησιμοποιώντας μια ανάλυση του τύπου μη ολοκληρώσαντες/αλλαγή = αποτυχία, 50% (21/42) των ατόμων που έλαβαν tenofovir disoproxil, 76% (28/37) των ατόμων που έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 52% (11/21) των ατόμων που έλαβαν entecavir πέτυχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml την 168^η εβδομάδα.

Εμπειρία σε ασθενείς με ΗΒΒ με αντοχή στη λαμβουδίνη την 240^η εβδομάδα (μελέτη GS-US-174-0121)
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (GS-US-174-0121) σε ΗΒeAg θετικούς και ΗΒeAg αρνητικούς ασθενείς (n = 280) με αντιροπούμενη ηπατική νόσο, ιαμία (HBV DNA \geq 1.000 IU/ml) και γονοτυπικές ενδείξεις αντίστασης στη λαμβουδίνη (rtM204I/V +/- rtL180M). Μόνο πέντε ασθενείς είχαν μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στο adefovir κατά την έναρξη. Εκατόν σαράντα ένα και 139 ενήλικα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε ένα σκέλος θεραπείας tenofovir disoproxil και emtricitabine συν tenofovir disoproxil, αντίστοιχα. Τα δημογραφικά δεδομένα κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας: Κατά την έναρξη, 52,5% των ατόμων ήταν ΗΒeAg αρνητικά, 47,5% ήταν ΗΒeAg θετικά, το μέσο επίπεδο HBV DNA ήταν 6,5 log₁₀ αντίγραφα/ml, και η μέση ALT ήταν 79 U/l, αντίστοιχα.

Μετά από 240 εβδομάδες θεραπείας, 117 από 141 άτομα (83%) που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml, και 51 από 79 άτομα (65%) είχαν ομαλοποίηση της ALT. Μετά από 240 εβδομάδες θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil, 115 από 139 άτομα (83%) είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml, και 59 από 83 άτομα (71%) είχαν ομαλοποίηση της ALT. Μεταξύ των ΗΒeAg θετικών ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil, 16 από 65 άτομα (25%) εμφάνισαν ΗΒeAg αρνητικοποίηση, και 8 από 65 άτομα (12%) εμφάνισαν αντι-ΗΒe ορομετατροπή μέχρι την 240^η εβδομάδα. Στα ΗΒeAg θετικά άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε emtricitabine συν tenofovir disoproxil, 13 από 68 άτομα (19%) εμφάνισαν ΗΒeAg αρνητικοποίηση, και 7 από 68 άτομα (10%) εμφάνισαν αντι-ΗΒe ορομετατροπή μέχρι την 240^η εβδομάδα. Δύο άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil εμφάνισαν ΗΒsAg αρνητικοποίηση μέχρι την 240^η εβδομάδα, αλλά όχι ορομετατροπή σε αντι-ΗΒs. Πέντε άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε emtricitabine συν tenofovir disoproxil εμφάνισαν ΗΒsAg αρνητικοποίηση, με 2 από αυτά τα 5 άτομα να εμφανίζουν ορομετατροπή σε αντι-ΗΒs.

Κλινική αντοχή

Τετρακόσιοι είκοσι έξι ΗΒeAg αρνητικοί (GS-US-174-0102, n = 250) και ΗΒeAg θετικοί (GS-US-174-0103, n = 176) ασθενείς αρχικά τυχαιοποιημένοι σε διπλή τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil και οι οποίοι μετά άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil αξιολογήθηκαν για γονοτυπικές μεταβολές στην HBV πολυμεράση κατά την έναρξη. Γονοτυπικές αξιολογήσεις που διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η (n = 39), την 96^η (n = 24), την 144^η (n = 6), την 192^η (n = 5), την 240^η (n = 4), την 288^η (n = 6) και την 384^η εβδομάδα (n = 2) μονοθεραπείας με tenofovir disoproxil έδειξαν ότι δεν αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Διακόσιοι δέκα πέντε ΗΒeAg αρνητικοί (GS-US-174-0102, n = 125) και ΗΒeAg θετικοί (GS-US-174-0103, n = 90) ασθενείς αρχικά τυχαιοποιημένοι σε διπλή τυφλή θεραπεία με adefovir dipiroxil και οι οποίοι μετά άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil αξιολογήθηκαν για γονοτυπικές μεταβολές στην HBV πολυμεράση κατά την έναρξη. Γονοτυπικές αξιολογήσεις που διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η (n = 16), την 96^η (n = 5), την 144^η (n = 1), την 192^η (n = 2), την 240^η (n = 1), την 288^η (n = 1) και την 384^η εβδομάδα (n = 2) μονοθεραπείας με tenofovir disoproxil έδειξαν ότι δεν αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Στη μελέτη GS-US-174-0108, 45 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 9 ασθενών με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη ή/και στο adefovir dipiroxil κατά την έναρξη) έλαβαν tenofovir disoproxil για έως 168 εβδομάδες. Ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία ήταν διαθέσιμα για 6 από 8 ασθενείς με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml την 48^η εβδομάδα. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil. Γονοτυπική ανάλυση πραγματοποιήθηκε για 5 άτομα στο σκέλος του tenofovir disoproxil μετά την 48^η εβδομάδα. Δεν εντοπίστηκαν σε κανένα άτομο υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Στη μελέτη GS-US-174-0121, 141 ασθενείς με υποκαταστάσεις ανοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη έλαβαν tenofovir disoproxil για έως 240 εβδομάδες. Συσσωρευτικά, υπήρξαν 4 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν αιμικό επεισόδιο (HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml) στο τελευταίο χρονικό σημείο της αγωγής τους με tenofovir disoproxil. Μεταξύ αυτών, δεδομένα ακολουθίας από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία ήταν διαθέσιμα για 2 από τους 4 ασθενείς. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με ανοχή στο tenofovir disoproxil.

Σε μια παιδιατρική μελέτη (GS-US-174-0115), 52 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 6 ασθενών με μεταλλάξεις ανοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη) αρχικά έλαβαν τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil για έως 72 εβδομάδες και στη συνέχεια 51/52 ασθενείς άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Γονοτυπικές αξιολογήσεις διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς εντός της ομάδας αυτής με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η εβδομάδα (n = 6), κατά την 72^η εβδομάδα (n = 5), κατά την 96^η εβδομάδα (n = 4), κατά την 144^η εβδομάδα (n = 2) και κατά την 192^η εβδομάδα (n = 3). Πενήντα τέσσερις ασθενείς (μεταξύ των οποίων 2 ασθενείς με μεταλλάξεις ανοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη) αρχικά έλαβαν τυφλή θεραπεία με εικονικό φάρμακο για 72 εβδομάδες και 52/54 ασθενείς ακολούθησαν με tenofovir disoproxil (ομάδα PLB-tenofovir disoproxil). Γονοτυπικές αξιολογήσεις διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς εντός της ομάδας αυτής με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 96^η εβδομάδα (n = 17), κατά την 144^η εβδομάδα (n = 7) και κατά την 192^η εβδομάδα (n = 8). Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με ανοχή στο tenofovir disoproxil.

Σε μία παιδιατρική μελέτη (GS-US-174-0144), τα ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία από ασθενείς που έλαβαν τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν διαθέσιμα για 9 από 10 ασθενείς την εβδομάδα 48 με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml στο πλάσμα. Τα ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία από ασθενείς που άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil από τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF) ή από εικονικό φάρμακο (ομάδα PLB-TDF) μετά από τουλάχιστον 48 εβδομάδες τυφλής θεραπείας ήταν διαθέσιμα για 12 από 16 ασθενείς την εβδομάδα 96, 4 από 6 ασθενείς την εβδομάδα 144 και 4 από 4 ασθενείς την εβδομάδα 192 με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml στο πλάσμα. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με ανοχή στο tenofovir disoproxil έως τις εβδομάδες 48, 96, 144 ή 192.

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1: Στη μελέτη GS-US-104-0321, 87 ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 και είχαν δεχθεί αγωγή στο παρελθόν έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 45) ή εικονικό φάρμακο (n = 42) σε συνδυασμό με μια βελτιστοποιημένη βασική θεραπεία (OBR) για 48 εβδομάδες. Λόγω των περιορισμών της μελέτης, δεν καταδείχθηκε όφελος του tenofovir disoproxil έναντι του εικονικού φαρμάκου με βάση τα επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την 24^η εβδομάδα. Ωστόσο, αναμένεται όφελος για τον έφηβο πληθυσμό με βάση την παρέκταση δεδομένων των ενηλίκων και συγκριτικών φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ή εικονικό φάρμακο, η μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,004 και -0,809, ενώ η μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z ήταν -0,866 και -0,584, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μέσες μεταβολές κατά την 48^η εβδομάδα (τέλος της διπλής τυφλής φάσης) ήταν -0,215 και -0,165 στη βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και -0,254 και -0,179 στην ολοσωματική βαθμολογία BMD Z για τις ομάδες tenofovir disoproxil και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το μέσο ποσοστό ενίσχυσης της ΟΠ ήταν μικρότερο στην ομάδα του tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Κατά την 48^η εβδομάδα, έξι έφηβοι στην ομάδα του tenofovir disoproxil και ένας έφηβος στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν σημαντική απώλεια ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (καθοριζόμενη ως απώλεια > 4%). Μεταξύ 28 ασθενών που έλαβαν 96 εβδομάδες θεραπείας με tenofovir disoproxil, οι βαθμολογίες BMD Z μειώθηκαν κατά -0,341 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και -0,458 για ολόκληρο το σώμα.

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 97 ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί αγωγή στο παρελθόν, ηλικίας 2 έως < 12 ετών, με σταθερή ιολογική καταστολή με αγωγές που περιείχαν σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη τυχαιοποιήθηκαν είτε για αντικατάσταση της σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης με tenofovir disoproxil (n = 48) είτε για συνέχιση της αρχικής τους αγωγής (n = 49) για 48 εβδομάδες. Κατά την 48^η εβδομάδα, 83% των ασθενών στην θεραπεία με tenofovir disoproxil και 92% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml. Η διαφορά στην αναλογία των ασθενών που διατήρησαν < 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η εβδομάδα επηρεάστηκε κυρίως από τον υψηλότερο αριθμό των διακοπών στην ομάδα με tenofovir disoproxil. Όταν αποκλείστηκαν τα ελλιπή δεδομένα, 91% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 94% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η εβδομάδα.

Μειώσεις της ΟΠ έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ή με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη, η μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,034 και -0,498, ενώ η μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z ήταν -0,471 και -0,386, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μέσες μεταβολές κατά την 48^η εβδομάδα (τέλος της τυχαιοποιημένης φάσης) ήταν 0,032 και 0,087 στη βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και -0,184 και -0,027 στην ολοσωματική βαθμολογία BMD Z για τις ομάδες tenofovir disoproxil και σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης, αντίστοιχα. Το μέσο ποσοστό ενίσχυσης της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά την 48^η εβδομάδα ήταν παρόμοιο μεταξύ της ομάδας θεραπείας με tenofovir disoproxil και της ομάδας θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη. Η ολοσωματική ενίσχυση της οστικής πυκνότητας ήταν μικρότερη στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη. Ένα άτομο που έλαβε αγωγή με tenofovir disoproxil παρουσίασε σημαντική (> 4%) απώλεια της ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και κανένα άτομο που έλαβε αγωγή με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη δεν παρουσίασε σημαντική απώλεια κατά την 48^η εβδομάδα. Οι βαθμολογίες BMD Z μειώθηκαν κατά -0,012 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και κατά -0,338 για ολόκληρο το σώμα στα 64 άτομα που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil για 96 εβδομάδες. Οι βαθμολογίες BMD Z δεν προσαρμόστηκαν για ύψος και βάρος.

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 8 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς (9,0%) που εκτέθηκαν στο tenofovir disoproxil διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πέντε ασθενείς (5,6%) είχαν εργαστηριακά ευρήματα που ήταν κλινικά συμβατά με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, 4 εκ των οποίων διέκοψαν τη θεραπεία με το tenofovir disoproxil (διάμεση έκθεση στο tenofovir disoproxil 331 εβδομάδες).

Χρόνια ηπατίτιδα Β: Στη μελέτη GS-US-174 0115, 106 HBeAg αρνητικοί και HBeAg θετικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών με χρόνια λοίμωξη από τον ιό HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ αντίγραφα/ml, υψηλά επίπεδα ALT στον ορό ($\geq 2 \times$ ΑΦΟ) ή ιστορικό υψηλών επιπέδων ALT στον ορό κατά τους τελευταίους 24 μήνες] έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg (n=52) ή εικονικό φάρμακο (n=54) για 72 εβδομάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με tenofovir disoproxil, αλλά μπορούσαν να έχουν λάβει θεραπείες με βάση την ιντερφερόνη (>6 μήνες πριν από τη διαλογή) ή οποιαδήποτε άλλη από του στόματος θεραπεία κατά του HBV με νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια που δεν περιείχε tenofovir disoproxil (>16 εβδομάδες πριν από τη διαλογή). Κατά την 72η εβδομάδα, συνολικά 88% (46/52) των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 0% (0/54) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml. Εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό (26/35) των ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν ομαλοποιημένη ALT κατά την 72η εβδομάδα σε σύγκριση με 31% (13/42) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με το tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσ(τ)ίδια ασθενείς (n=20) και στους ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια (n=32), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με αντοχή στη λαμβουδίνη (n=6). Ενενήντα πέντε τοις εκατό των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσ(τ)ίδια ασθενών, 84% των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια και 83% των ασθενών με αντοχή στη λαμβουδίνη πέτυχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml κατά την 72η εβδομάδα. Τριάντα ένα από τους 32 ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια είχαν λάβει προηγούμενη

θεραπεία με λαμβουδίνη. Κατά την 72η εβδομάδα, 96% (27/28) των ανοσολογικά ενεργών ασθενών (HBV DNA $\geq 10^5$ αντίγραφα/ml, ALT στον ορό $>1,5 \times$ ΑΦΟ) στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 0% (0/32) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml. Εβδομήντα πέντε τοις εκατό (21/28) των ανοσολογικά ενεργών ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν φυσιολογική ALT κατά την 72η εβδομάδα σε σύγκριση με 34% (11/32) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μετά από 72 εβδομάδες τυφλής τυχαιοποιημένης θεραπείας, κάθε ασθενής μπορούσε να αλλάξει σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil έως την 192η εβδομάδα. Μετά την 72η εβδομάδα, διατηρήθηκε η ιολογική καταστολή για όσους ασθενείς ελάμβαναν διπλά τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ακολουθούμενη από θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF): 86,5% (45/52) των ασθενών στην ομάδα tenofovir disoproxil tenofovir disoproxil είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml κατά την 192η εβδομάδα. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά την περίοδο της διπλά τυφλής θεραπείας, η αναλογία ασθενών με HBV DNA <400 αντίγραφα/ml αυξήθηκε δραματικά μετά την έναρξη θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα PLB-TDF): 74,1% (40/54) των ασθενών στην ομάδα PLB-TDF είχαν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml κατά την 192η εβδομάδα. Η αναλογία ασθενών με ομαλοποιημένη ALT κατά την 192η εβδομάδα στην ομάδα TDF-TDF ήταν 75,8% (25/33) μεταξύ όσων ήταν HBeAg θετικοί κατά την έναρξη και 100,0% (2 από 2 ασθενείς) μεταξύ όσων ήταν HBeAg αρνητικοί κατά την έναρξη. Παρόμοια ποσοστά ασθενών στις ομάδες TDF-TDF και PLB-TDF (37,5% και 41,7% αντίστοιχα) παρουσίασαν ορομετατροπή σε αντι-HBe έως την 192η εβδομάδα.

Τα δεδομένα οστικής πυκνότητας (ΟΠ) από τη μελέτη GS-US-174 0115 συνοψίζονται στον Πίνακα 8:

Πίνακας 8: Αξιολόγηση οστικής πυκνότητας κατά την έναρξη, την 72η και την 192η εβδομάδα

	Έναρξη		Εβδομάδα 72		Εβδομάδα 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) ^α	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Αλλαγή μέσης βαθμολογίας BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) από την έναρξη ^α	ΔΕ	ΔΕ	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z (SD) ^α	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Αλλαγή μέσης ολοσωματικής βαθμολογίας BMD Z (SD) από την έναρξη ^α	ΔΕ	ΔΕ	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Τουλάχιστον 6% μείωση BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ^β	ΔΕ	ΔΕ	1,9% (1 ασθενής)	0%	3,8% (2 ασθενείς)	3,7% (2 ασθενείς)
Τουλάχιστον 6% μείωση ολοσωματικής BMD ^β	ΔΕ	ΔΕ	0%	0%	0%	1,9% (1 ασθενής)
Μέση % αύξηση BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης	ΔΕ	ΔΕ	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Μέση % αύξηση ολοσωματικής BMD	ΔΕ	ΔΕ	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

ΔΕ = Δεν εφαρμόζεται

α Βαθμολογίες BMD Z μη προσαρμοσμένες για ύψος και βάρος

β Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας έως την εβδομάδα 72

Στη μελέτη GS-US-174-0144, 89 HBeAg-αρνητικοί και -θετικοί ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών με χρόνια ηπατίτιδα Β έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg έως τη μέγιστη δόση των 245 mg (n=60) ή εικονικό φάρμακο (n=29) μια φορά την ημέρα για 48 εβδομάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με tenofovir disoproxil, με HBV DNA >10⁵ αντίγραφα/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) και ALT >1,5 × το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ΑΦΟ) κατά τη διαλογή. Κατά την 48η εβδομάδα, συνολικά 77% (46/60) των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 7% (2/29) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV-DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml). Εξήντα έξι τοις εκατό (38 από 58) των ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν ομαλοποιημένη ALT κατά την 48η εβδομάδα σε σύγκριση με 15% (4 από 27) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Είκοσι πέντε τοις εκατό (14 από 56) των ασθενών στην ομάδα με tenofovir disoproxil και 24% (7 από 29) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου πέτυχαν HBeAg ορομετατροπή στην Εβδομάδα 48.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους πρωτοθεραπευόμενους και προθεραπευμένους ασθενείς με 76% (38/50) των πρωτοθεραπευόμενων και 80% (8/10) των προθεραπευμένων ασθενών να επιτυγχάνουν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν, επίσης, παρόμοια στους ασθενείς που ήταν HBeAg-αρνητικοί συγκριτικά με τους ασθενείς που ήταν HBeAg-θετικοί κατά την έναρξη με 77% (43/56) των HBeAg-θετικών και 75,0% (3/4) των HBeAg-αρνητικών ασθενών να επιτυγχάνει HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48. Η κατανομή των HBV γονοτύπων κατά την έναρξη ήταν παρόμοια ανάμεσα τις ομάδες TDF και εικονικού φαρμάκου. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν γονοτύπου είτε C (43,8%) είτε D (41,6%) με μικρότερη και παρόμοια συχνότητα γονοτύπων A και B (6,7% έκαστο). Μόνο 1 ασθενής που τυχαιοποιήθηκε στην ομάδα TDF ήταν γονοτύπου E στην έναρξη. Γενικά, οι ανταποκρίσεις στη θεραπεία στο tenofovir disoproxil ήταν παρόμοιες για τους γονοτύπους A, B, C και E [75-100% των ασθενών πέτυχε HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48] με μικρότερο ποσοστό ανταπόκρισης στους ασθενείς με λοίμωξη γονοτύπου D (55%).

Μετά από τουλάχιστον 48 εβδομάδες τυφλής τυχαιοποιημένης θεραπείας, κάθε ασθενής μπορούσε να αλλάξει σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil έως την εβδομάδα 192. Μετά την εβδομάδα 48, η ιολογική καταστολή διατηρήθηκε για όσους ασθενείς έλαμβαναν διπλά τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ακολουθούμενη από θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF): 83,3% (50/60) των ασθενών στην ομάδα TDF-TDF είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) την εβδομάδα 192. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά την περίοδο της διπλά τυφλής θεραπείας, η αναλογία ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml αυξήθηκε σημαντικά μετά τη λήψη θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με TDF (ομάδα PLB-TDF): 62,1% (18/29) των ασθενών στην ομάδα PLB-TDF είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 192. Η αναλογία ασθενών με ομαλοποιημένη ALT κατά την εβδομάδα 192 στις ομάδες TDF-TDF και PLB-TDF ήταν 79,3% και 59,3%, αντίστοιχα (βάσει των κριτηρίων του κεντρικού εργαστηρίου). Παρόμοια ποσοστά ασθενών στις ομάδες TDF-TDF και PLB-TDF (33,9% και 34,5%, αντίστοιχα) παρουσίασαν HBeAg ορομετατροπή έως την εβδομάδα 192. Κανένας ασθενής σε καμία ομάδα θεραπείας δεν είχε παρουσιάσει HBsAg ορομετατροπή την εβδομάδα 192. Τα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία με tenofovir disoproxil την εβδομάδα 192 διατηρήθηκαν για όλους τους γονοτύπους A, B και C (80-100%) στην ομάδα TDF-TDF. Την εβδομάδα 192, εξακολουθεί να παρατηρείται χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης στους ασθενείς με λοίμωξη γονοτύπου D (77%), αλλά με βελτίωση σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της εβδομάδας 48 (55%).

Τα δεδομένα οστικής πυκνότητας (ΟΠ) από τη μελέτη GS-US-174 0144 συνοψίζονται στον Πίνακα 9:

Πίνακας 9: Αξιολόγηση οστικής πυκνότητας κατά την έναρξη, στην Εβδομάδα 48 και στην Εβδομάδα 192

	Έναρξη		Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD)	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Αλλαγή μέσης βαθμολογίας BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) από την έναρξη	ΔΕ	ΔΕ	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z (SD)	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Αλλαγή μέσης ολοσωματικής βαθμολογίας BMD Z (SD) από την έναρξη	ΔΕ	ΔΕ	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Συγκεντρωτική συχνότητα εμφάνισης μείωσης $\geq 4\%$ από την έναρξη στη BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ^a	ΔΕ	ΔΕ	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Συγκεντρωτική συχνότητα εμφάνισης μείωσης $\geq 4\%$ από την έναρξη στην ολοσωματική BMD ^a	ΔΕ	ΔΕ	6,7%	0%	6,7%	0%
Μέση % αύξηση BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης	ΔΕ	ΔΕ	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Μέση % αύξηση ολοσωματικής BMD	ΔΕ	ΔΕ	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

ΔΕ = Δεν εφαρμόζεται

^a Κανένας επιπλέον ασθενής δεν είχε μείωση $\geq 4\%$ στη BMD πέραν της εβδομάδας 48.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Viread σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη λοίμωξη από τον ιό HIV και στη χρόνια ηπατίτιδα Β (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το tenofovir disoproxil είναι ένα υδατοδιαλυτό εστερικό προφάρμακο το οποίο μετατρέπεται ταχέως *in vivo* σε tenofovir και φορμαλδεΰδη.

Το tenofovir μετατρέπεται ενδοκυτταρικά σε tenofovir monophosphate και στη δραστική ουσία το tenofovir diphosphate.

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση του tenofovir disoproxil από του στόματος σε ασθενείς με HIV, το tenofovir disoproxil απορροφάται γρήγορα και μετατρέπεται σε tenofovir. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων tenofovir disoproxil μαζί με γεύμα σε ασθενείς με HIV είχε ως αποτέλεσμα μέσες τιμές (% CV) tenofovir C_{max} , AUC και C_{min} 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml και 64,4 (39,4%) ng/ml αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του tenofovir παρατηρούνται στον ορό μέσα σε μια ώρα από τη λήψη του φαρμάκου από ασθενείς σε νηστεία και μέσα σε δυο ώρες όταν λαμβάνεται με την τροφή. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του tenofovir από το tenofovir disoproxil σε ασθενείς σε νηστεία ήταν περίπου 25%. Η χορήγηση του tenofovir disoproxil μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά επαύξησε την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα, αυξάνοντας την AUC του tenofovir κατά 40% περίπου και τη C_{max} κατά 14% περίπου. Μετά την πρώτη δόση tenofovir disoproxil σε ασθενείς μετά από γεύμα, η μέση C_{max} στον ορό κυμαινόταν από 213 έως 375 ng/ml. Εν τούτοις, η χορήγηση του tenofovir disoproxil με ελαφρύ γεύμα δεν επέδρασε σημαντικά στη φαρμακοκινητική του tenofovir.

Κατανομή

Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης ο όγκος κατανομής του tenofovir σε σταθερή κατάσταση υπολογίστηκε περίπου στα 800 ml/kg. Μετά τη χορήγηση tenofovir disoproxil από του στόματος το tenofovir κατανέμεται στους περισσότερους ιστούς, με υψηλότερες συγκεντρώσεις στους νεφρούς, το ήπαρ και το περιεχόμενο των εντέρων (προκλινικές μελέτες). Η *in vitro* πρωτεϊνική δέσμευση του tenofovir σε πρωτεΐνες του πλάσματος ή του ορού ήταν μικρότερη από 0,7 και 7,2% αντίστοιχα, στο εύρος συγκεντρώσεων του tenofovir από 0,01 έως 25 µg/ml.

Βιομετασχηματισμός

Σε μελέτες *in vitro* διαπιστώθηκε ότι ούτε το tenofovir disoproxil ούτε το tenofovir αποτελούν υπόστρωμα των ενζύμων CYP450. Ακόμα, σε σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις (περίπου 300 φορές) από αυτές που έχουν παρατηρηθεί *in vivo*, το tenofovir δεν ανέστειλε *in vitro* το μεταβολισμό φαρμάκων που επιτελεί οποιαδήποτε από τις κυριότερες ισομορφές του ανθρώπινου CYP450 οι οποίες συμμετέχουν στο βιομετασχηματισμό των φαρμάκων (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ή CYP1A1/2). Το tenofovir disoproxil, σε συγκέντρωση 100 µmol/l δεν είχε καμία επίδραση σε οποιαδήποτε από τις ισομορφές του CYP450, εκτός από το CYP1A1/2, όπου παρατηρήθηκε μια μικρή (6%) αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στο μεταβολισμό του υποστρώματος του CYP1A1/2. Βάσει αυτών των δεδομένων, η πιθανότητα εκδήλωσης κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων που να περιλαμβάνουν το tenofovir disoproxil και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP450 είναι μικρή.

Αποβολή

Το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών μέσω διήθησης και ενός ενεργού συστήματος σωληναριακής μεταφοράς με περίπου 70-80% της δόσης να απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης. Η συνολική κάθαρση υπολογίζεται να είναι περίπου 230 ml/h/kg (περίπου 300 ml/min). Η νεφρική κάθαρση έχει υπολογισθεί περίπου στα 160 ml/h/kg (περίπου 210 ml/min), που είναι πέραν του ρυθμού πειραματικής διήθησης. Αυτό υποδεικνύει ότι η ενεργός σωληναριακή απέκκριση αποτελεί σημαντικό μέρος της απέκκρισης του tenofovir. Κατόπιν χορήγησης από το στόμα η τελική ημίσεια ζωή του tenofovir είναι κάπου 12 έως 18 ώρες.

Οι μελέτες κατέδειξαν ότι η οδός της ενεργού σωληναριακής απέκκρισης του tenofovir εισρρέει στο εγγύς σωληναριακό κύτταρο μέσω των μεταφορέων *human organic anion transporters* (hOAT) 1 και 3 και εκκρέει στα ούρα μέσω της πολυανθεκτικής σε φάρμακα πρωτεΐνης MRP 4.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική του tenofovir ήταν ανεξάρτητη της δόσης του tenofovir disoproxil, στο δοσολογικό εύρος από 75 έως 600 mg και δεν επηρεάστηκε από την επανάληψη των δόσεων σε οποιοδήποτε δοσολογικό επίπεδο.

Φύλο

Περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του tenofovir στις γυναίκες δεν υποδεικνύουν σημαντικές επιδράσεις ως προς το φύλο.

Εθνικότητα

Δεν έχουν μελετηθεί οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες συγκεκριμένα σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σταθερής κατάστασης του tenofovir αξιολογήθηκαν σε 8 εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 με σωματικό βάρος ≥ 35 kg και σε 23 παιδιά ηλικίας 2 έως < 12 ετών που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 (βλ. Πίνακα 10 παρακάτω). Η έκθεση στο tenofovir που επετεύχθη σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg ή 6,5 mg/kg σωματικού βάρους tenofovir disoproxil μέχρι μια μέγιστη δόση των 245 mg ήταν παρόμοια με την έκθεση που επετεύχθη στους ενήλικες που λάμβαναν εφάπαξ ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg.

Πίνακας 10: Μέσες (\pm SD) φαρμακοκινητικές παράμετροι του tenofovir κατά ηλικιακές ομάδες για παιδιατρικούς ασθενείς

Δόση και φαρμακοτεχνική μορφή	245 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 12 έως < 18 ετών (n = 8)	6,5 mg/kg κόκκοι 2 έως < 12 ετών (n = 23)
C_{max} (μg/ml)	0,38 \pm 0,13	0,24 \pm 0,13
AUC _{tau} (μg·h/ml)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

Χρόνια ηπατίτιδα B: Η έκθεση σε tenofovir σταθερής κατάστασης σε εφήβους ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HBV (ηλικίας 12 έως <18 ετών) και έχουν λάβει από του στόματος ημερήσια δόση tenofovir disoproxil 245 mg ήταν παρόμοια με τις εκθέσεις που επιτεύχθηκαν σε ενήλικες που έλαβαν δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg μία φορά την ημέρα.

Η έκθεση στο tenofovir σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HBV ηλικίας 2 έως <12 ετών και λαμβάνουν από του στόματος ημερήσια δόση tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg σωματικού βάρους (δισκίο ή κοκκία) μέχρι τη μέγιστη δόση των 245 mg ήταν παρόμοια με τις εκθέσεις που επιτεύχθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 ηλικίας 2 έως <12 ετών και έχουν λάβει δόση tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg μία φορά την ημέρα έως τη μέγιστη δόση του tenofovir disoproxil 245 mg.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tenofovir καθορίστηκαν μετά την χορήγηση μίας δόσης tenofovir disoproxil 245 mg σε 40 ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν μολυνθεί με HIV και HBV, και εμφανίζουν ποικίλου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία που καθορίστηκε σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης κατά την έναρξη (CrCl) (φυσιολογική νεφρική λειτουργία όταν CrCl > 80 ml/min, ήπια με CrCl=50-79 ml/min, μέτρια με CrCl=30-49 ml/min και σοβαρή με CrCl=10-29 ml/min). Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή μέση έκθεση σε tenofovir \pm σταθερά απόκλιση, αυξήθηκε από 2.185 (12%) ng·h/ml σε άτομα με CrCl > 80 ml/min σε αντίστοιχα 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng h/ml και 15.985 (45%) ng·h/ml σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Η φαρμακοκινητική του tenofovir σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min και σε ασθενείς με NNTΣ που αντιμετωπίζεται με περιτοναϊκή ή άλλες μορφές διάλυσης δεν έχει μελετηθεί.

Η φαρμακοκινητική του tenofovir σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για να γίνουν δοσολογικές συστάσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες ασθενείς με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, οι οποίοι δεν είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV και HBV, χορηγήθηκε μονήρης δόση 245 mg tenofovir disoproxil σύμφωνα με την κατάταξη Child-Pugh-Turcotte (CPT). Η φαρμακοκινητική του tenofovir δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, υποδεικνύοντας ότι, στα άτομα αυτά δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Οι μέσες τιμές (%CV) C_{max} και $AUC_{0-\infty}$ του tenofovir ήταν 223 (34,8%) ng·h/ml και 2.050 (50,8%) ng·h/ml αντίστοιχα, σε φυσιολογικά άτομα σε σύγκριση με τις τιμές 289 (46,0%) ng·h/ml και 2.310 (43,5%) ng·h/ml σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 305 (24,8%) ng·h/ml και 2.740 (44,0%) ng·h/ml σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ενδο-κυτταρικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε μη πολλαπλασιαζόμενα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) η ημίσεια ζωή του tenofovir diphosphate ανευρέθηκε περίπου στις 50 ώρες, ενώ η ημίσεια ζωή σε PBMCs τα οποία είχαν υποστεί διέγερση με φυτοαιμοσυγκολλητίνη ανευρέθηκε περίπου στις 10 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πιθήκους σε επίπεδα έκθεσης μεγαλύτερα από ή ίσα με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, συμπεριλαμβάνουν νεφρική και οστική τοξικότητα και μια ελάττωση στη συγκέντρωση φωσφόρου ορού. Η οστική τοξικότητα διαγνώστηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και ελάττωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) (αρουραίοι και σκύλοι). Η οστική τοξικότητα σε νεαρούς ενήλικες αρουραίους και σκύλους παρουσιάστηκε σε εκθέσεις ≥ 5 φορές την έκθεση σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς. Οστική τοξικότητα παρουσιάστηκε σε νεαρούς μολυσμένους πίθηκους σε πολύ υψηλές εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση (≥ 40 φορές την έκθεση σε ασθενείς). Τα ευρήματα των μελετών στους αρουραίους και τους πιθήκους έδειξαν φαρμακοεξαρτώμενη ελάττωση της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου, με πιθανή δευτερογενή μείωση της ΟΠ.

Μελέτες γονοτοξικότητας κατέδειξαν θετικά αποτελέσματα στην *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος ποντικού, αμφίβολα αποτελέσματα σε ένα από τα στελέχη που χρησιμοποιήθηκαν στο τεστ Ames και ήπια θετικά αποτελέσματα στη δοκιμασία UDS σε πρωτογενή ηπατοκύτταρα αρουραίου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού οστών ποντικού.

Μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς έδειξαν μόνο χαμηλή συχνότητα εμφάνισης όγκων του δωδεκαδακτύλου σε υπερβολικά υψηλή δόση σε ποντικούς. Αυτοί οι όγκοι δεν φαίνεται να σχετίζονται με ανθρώπους.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, το tenofovir disoproxil μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε περι- και μεταγεννητικές μελέτες τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Η δραστική ουσία tenofovir disoproxil και τα κύρια προϊόντα μετασχηματισμού της είναι ανθεκτικά στο περιβάλλον.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Croscarmellose sodium

Μονοϋδρική λακτόζη

Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Άμυλο προζελατινοποιημένο

Επικάλυψη με υμένιο

Τριοξική γλυκερόλη (E1518)

Υπρομελλόζη (E464)

Μονοϋδρική λακτόζη

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πώμα ασφαλείας για παιδιά φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο, που περιέχουν 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/200/008

EU/1/01/200/009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 5 Φεβρουαρίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Δεκεμβρίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viread 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 245 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 156 mg (ως lactose monohydrate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, ανοικτού γαλάζιου χρώματος και σχήματος αμυγδάλου, διαστάσεων 16,8 mm x 10,3 mm, που φέρουν στη μία τους πλευρά χαραγμένα «GILEAD» και «4331» και στην άλλη τους πλευρά «300».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Λοίμωξη από τον ιό HIV-1

Τα Viread 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία των ενηλίκων που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1.

Στους ενήλικες, η απόδειξη των θετικών επιδράσεων του Viread στη λοίμωξη από τον ιό HIV-1 βασίζεται στα αποτελέσματα μίας μελέτης σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με υψηλό ιϊκό φορτίο (> 100.000 αντίγραφα/ml) και μελέτες στις οποίες το Viread προστέθηκε στη σταθερή βασική θεραπεία (κυρίως τριπλό θεραπευτικό σχήμα) σε ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί-αντιρετροϊκή αγωγή και παρουσίαζαν πρόωμη ιολογική αποτυχία (< 10.000 αντίγραφα/ml, με την πλειονότητα των ασθενών να έχουν < 5.000 αντίγραφα/ml).

Τα Viread 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται επίσης για τη θεραπεία των εφήβων που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας 12 έως < 18 ετών, με αντοχή σε NRTI ή τοξικότητες που αποκλείουν τη χρήση παραγόντων πρώτης γραμμής.

Η επιλογή του Viread για τη αγωγή ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 οι οποίοι έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία πρέπει να βασίζεται στην ατομική δοκιμή αντοχής ή/και στο ιστορικό θεραπείας κάθε ασθενούς.

Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B

Τα Viread 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B σε ενήλικες με:

- αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, με ένδειξη ενεργού ιικής αντιγραφής, επίμονα υψηλά επίπεδα αλανίνης αμινοτρανσφεράσης (ALT) στον ορό και ιστολογική ένδειξη ενεργού φλεγμονής ή/και ίνωσης (βλ. παράγραφο 5.1).

- ένδειξη ιού της ηπατίτιδας B με ανοχή στη λαμβουδίνη (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).
- μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

Τα Viread 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B σε εφήβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών με:

- αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και ένδειξη ανοσολογικής ενεργού νόσου δηλ. ενεργού ιικής αντιγραφής και επίμονα υψηλά επίπεδα ALT, ή ιστολογικές ενδείξεις μέτριας έως σοβαρής φλεγμονής και/ή ίνωσης. Αναφορικά με την απόφαση έναρξης της θεραπείας στους παιδιατρικούς ασθενείς, βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή πρέπει να χορηγηθεί από γιατρό εξειδικευμένο στη θεραπεία HIV λοιμώξεων ή/και στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B.

Δοσολογία

HIV-1 και χρόνια ηπατίτιδα B

Ενήλικες και εφήβοι ηλικίας 12 έως < 18 ετών και που ζυγίζουν ≥ 35 kg:

Η συνιστώμενη δόση του Viread για τη θεραπεία HIV ή για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B είναι 245 mg (ένα δισκίο) μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενο από του στόματος μαζί με την τροφή.

Το Viread είναι επίσης διαθέσιμο ως 33 mg/g κόκκοι για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV 1 και της χρόνιας ηπατίτιδας B στους ενήλικες ή τους εφήβους για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη δοσολογία σε στερεή μορφή.

Η απόφαση για τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών (εφήβων) θα πρέπει να βασίζεται στην προσεκτική εξέταση των εξατομικευμένων αναγκών του ασθενούς και με αναφορά στις τρέχουσες παιδιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της τιμής των αρχικών ιστολογικών πληροφοριών. Τα οφέλη της μακροχρόνιας ιολογικής καταστολής με τη συνέχιση της θεραπείας πρέπει να σταθμίζονται έναντι του κινδύνου της παρατεταμένης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης ανθεκτικού ιού ηπατίτιδας B και της αβεβαιότητας σχετικά με τον μακροχρόνιο αντίκτυπο της οστικής και νεφρικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ALT ορού θα πρέπει να είναι σταθερά αυξημένη για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο λόγω HBeAg θετικής χρόνιας ηπατίτιδας B, και για τουλάχιστον 12 μήνες στους ασθενείς με HBeAg αρνητική νόσο.

Διάρκεια της θεραπείας σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας είναι άγνωστη. Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να εξεταστεί ως εξής:

- Σε HBeAg θετικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 12 μήνες αφού επιβεβαιωθεί η HBe ορομετατροπή (HBeAg αρνητικοποίηση και HBV DNA αρνητικοποίηση με αντι-HBe ανίχνευση σε δύο διαδοχικά δείγματα ορού με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 3-6 μηνών) ή μέχρι την HBs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξει απώλεια αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Τα επίπεδα ALT και HBV DNA ορού πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση οποιασδήποτε όψιμης ιολογικής υποτροπής.
- Σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την HBs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξουν ενδείξεις για απώλεια αποτελεσματικότητας. Μπορεί να εξεταστεί, επίσης, το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας μετά από την επίτευξη σταθερής ιολογικής καταστολής (δηλ. για τουλάχιστον 3 έτη) αρκεί τα

επίπεδα ALT και HBV DNA ορού να παρακολουθούνται τακτικά μετά από τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση τυχόν όψιμης ιολογικής υποτροπής. Σε περίπτωση παρατεταμένης θεραπείας για περισσότερο από 2 έτη, συνιστάται τακτική επαναξιολόγηση για να επιβεβαιωθεί ότι η συνέχιση της επιλεγμένης θεραπείας παραμένει κατάλληλη για τον ασθενή.

Στους ενήλικες ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Viread είναι επίσης διαθέσιμο ως κόκκοι για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1 και της χρόνιας ηπατίτιδας Β στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως < 12 ετών και ως μειωμένες περιεκτικότητες δισκίου για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1 και της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας 6 έως < 12 ετών (βλ. παράγραφο 5.1). Παρακαλούμε ανατρέξτε στις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Viread 33 mg/g κόκκοι και τα Viread 123 mg, 163 mg και 204 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 ή που έχουν χρόνια ηπατίτιδα Β δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Δόση που παραλείφθηκε

Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Viread εντός 12 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Viread μαζί με τροφή όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό του δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Viread για περισσότερο από 12 ώρες και πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη του Viread, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό αφού περάσει περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του Viread, δεν χρειάζεται να πάρει άλλη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία βάσει των οποίων να προταθεί δόση για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το tenofovir απομακρύνεται με νεφρική απέκκριση και η έκθεση στο tenofovir αυξάνει σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ενήλικες

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min) και τα μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφάλειας δεν έχουν αξιολογηθεί για ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min). Ως εκ τούτου, σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία το tenofovir disoproxil πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν τα ενδεχόμενα οφέλη από την θεραπεία θεωρείται ότι υπερσκελίζουν τους ενδεχόμενους κινδύνους. Η χορήγηση του Viread 33 mg/g κόκκοι για την παροχή μειωμένης ημερήσιας δόσης του tenofovir disoproxil συνιστάται για ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υπό αιμοκάθαρση. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Viread 33 mg/g κόκκοι.

Ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min)

Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την εφάπαξ δόση 245 mg tenofovir disoproxil ημερησίως σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min)

Για ασθενείς οι οποίοι δεν είναι ικανοί να λάβουν τη φαρμακοτεχνική μορφή των κόκκων του tenofovir disoproxil, μπορούν να χρησιμοποιηθούν παρατεταμένα δοσολογικά μεσοδιαστήματα με χρήση των 245 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί η χορήγηση 245 mg tenofovir disoproxil κάθε 48 ώρες με βάση τη διαμόρφωση των φαρμακοκινητικών δεδομένων από τη χορήγηση μονήρους δόσης σε άτομα HIV αρνητικά και χωρίς HBV λοίμωξη με ποικίλους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου η οποία χρειάζεται αιμοκάθαρση, αλλά δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, η κλινική ανταπόκριση στην αγωγή και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

Για ασθενείς οι οποίοι δεν είναι ικανοί να λάβουν τη φαρμακοτεχνική μορφή των κόκκων του tenofovir disoproxil και χωρίς διαθέσιμη εναλλακτική θεραπεία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν παρατεταμένα δοσολογικά μεσοδιαστήματα με χρήση των 245 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, ως εξής:

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία: 245 mg tenofovir disoproxil μπορούν να χορηγούνται κάθε 72-96 ώρες (δοσολογία δύο φορές την εβδομάδα).

Ασθενείς υπό αιμοκάθαρση: 245 mg tenofovir disoproxil μπορούν να χορηγούνται κάθε 7 ημέρες μετά από την ολοκλήρωση μιας συνεδρίας αιμοκάθαρσης*.

Αυτές οι αναπροσαρμογές του δοσολογικού μεσοδιαστήματος δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες. Οι προσομοιώσεις καταδεικνύουν ότι το παρατεταμένο δοσολογικό μεσοδιάστημα με χρήση των Viread 245 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων δεν είναι ιδανικό και θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη τοξικότητα και ενδεχομένως ανεπαρκή ανταπόκριση. Ως εκ τούτου, η κλινική ανταπόκριση στην θεραπεία και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

* Γενικά μία φορά εβδομαδιαίως, υπολογίζοντας τρεις συνεδρίες αιμοκάθαρσης την εβδομάδα, διάρκειας περίπου 4 ωρών η καθεμία ή μετά από 12 ώρες συνολικής αιμοκάθαρσης.

Δεν μπορούν να δοθούν οδηγίες για ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, με κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αν το Viread διακοπεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με ή χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ένδειξη έξαρσης της ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία του Viread πρέπει να λαμβάνονται μία φορά την ημέρα, από του στόματος μαζί με την τροφή.

Είναι διαθέσιμη η φαρμακοτεχνική μορφή των κόκκων του tenofovir disoproxil για ασθενείς με δυσκολία κατάποσης των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Ωστόσο, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, τα Viread 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να χορηγηθούν μετά από διάλυση του δισκίου σε τουλάχιστον 100 ml ύδατος, χυμού πορτοκαλιού ή χυμού σταφυλιού.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Δοκιμασία αντισωμάτων HIV πρέπει να παρέχεται σε όλους τους ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με tenofovir disoproxil (βλ. παρακάτω *Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV-1 και ηπατίτιδα Β*).

Ηπατίτιδα Β

Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι το tenofovir disoproxil δεν έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV σε άλλους μέσω σεξουαλικής επαφής ή μόλυνσης μέσω του αίματος. Θα πρέπει να εξακολουθήσουν να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις.

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

- Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide.
- Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipiroxil.
- Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανασίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Θεραπεία τριπλού συνδυασμού με νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια

Έχουν υπάρξει αναφορές με υψηλό ποσοστό ιολογικής αποτυχίας και ανάπτυξης αντοχής σε πρώιμο στάδιο σε ασθενείς με HIV, όταν το tenofovir disoproxil συνδυάστηκε με λαμβουδίνη και abacavir, όπως επίσης και με λαμβουδίνη και διδανασίνη ως θεραπευτικό σχήμα εφ' άπαξ ημερησίως.

Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά στον ενήλικο πληθυσμό

Επιδράσεις στους νεφρούς

Το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Νεφρική έκπτωση, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη, υποφωσφαταιμία και κεντρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi), έχουν αναφερθεί στην κλινική πράξη με τη χρήση του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.8).

Νεφρική παρακολούθηση

Συνιστάται ο υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με tenofovir disoproxil όπως επίσης και η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης και φώσφορος ορού) μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες αγωγής, μετά από τρεις μήνες αγωγής και στη συνέχεια κάθε τρεις έως έξι μήνες σε ασθενείς χωρίς νεφρικούς παράγοντες κινδύνου. Για ασθενείς σε κίνδυνο για νεφρική δυσλειτουργία, απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Νεφρική διαχείριση

Αν ο φώσφορος ορού είναι $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ή αν η κάθαρση κρεατινίνης έχει ελαττωθεί σε < 50 ml/min σε κάθε ενήλικα ασθενή που λαμβάνει tenofovir disoproxil, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να επανεξεταστεί εντός μιας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με το tenofovir disoproxil σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min ή μείωση του φωσφόρου ορού σε $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil θα πρέπει επίσης να

ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.

Συγχορήγηση και κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας

Η χρήση του tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φוסκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη-2). Αν η ταυτόχρονη χορήγηση του tenofovir disoproxil με νεφροτοξικές ουσίες είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία.

Περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά την έναρξη υψηλής δόσης ή πολλαπλών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil και με παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν το tenofovir disoproxil συγχορηγείται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

Υψηλότερος κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με αναστολέα πρωτεάσης ενισχυμένο με ritonavir ή cobicistat. Απαιτείται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου, η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Το tenofovir disoproxil δεν έχει κλινικά αξιολογηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία εκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό, συμπεριλαμβανομένων των μεταφεροσών πρωτεϊνών *human organic anion transporter* (hOAT) 1 και 3 ή MRP 4 (π.χ. cidofovir, ένα γνωστό νεφροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν). Αυτές οι νεφρικές μεταφέρουσες πρωτεΐνες ενδέχεται να είναι υπεύθυνες για τη σωληναριακή έκκριση και εν μέρει, τη νεφρική απέκκριση του tenofovir και του cidofovir. Συνεπώς, η φαρμακοκινητική αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία εκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό συμπεριλαμβανομένων των μεταφεροσών πρωτεϊνών hOAT 1 και 3 ή MRP 4, μπορεί να μεταβληθεί αν χορηγηθούν ταυτόχρονα. Εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο, δεν ενδείκνυται η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απεκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό, αλλά αν είναι αναπόφευκτο, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική ασφάλεια για το tenofovir disoproxil έχει μελετηθεί μόνο σε πολύ μικρό βαθμό σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min).

Ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υπό αιμοκάθαρση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Συνεπώς, το tenofovir disoproxil πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν τα ενδεχόμενα οφέλη από την θεραπεία θεωρείται ότι υπερσκελίζουν τους ενδεχόμενους κινδύνους. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και σε ασθενείς που απαιτούν αιμοκάθαρση, η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη εναλλακτική θεραπεία, το δοσολογικό μεσοδιάστημα πρέπει να αναπροσαρμοστεί και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Επιδράσεις στα οστά

Οστικές διαταραχές, όπως οστεομαλακία, οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν ως επίμονο ή επιδεινούμενο οστικό άλγος και, σπάνια, να συντελέσουν σε κατάγματα, ενδεχομένως να συνδέονται με επαγόμενη από το tenofovir disoproxil εγγύς νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Μειώσεις της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) έχουν παρατηρηθεί με το tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας έως και 144 εβδομάδων σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV ή τον ιό HBV (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Αυτές οι μειώσεις της ΟΠ γενικά βελτιώθηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tenofovir disoproxil ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης.

Γενικά, λαμβανομένων υπόψη των οστικών διαταραχών που συνδέονται με το tenofovir disoproxil και των περιορισμένων μακροπρόθεσμων δεδομένων για την επίδραση του tenofovir disoproxil στην υγεία των οστών και στον κίνδυνο καταγμάτων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση ή με ιστορικό καταγμάτων των οστών.

Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης οστικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη επιστημονική συμβουλή.

Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά στον παιδιατρικό πληθυσμό

Υπάρχουν αβεβαιότητες σε σχέση με τις μακροχρόνιες επιδράσεις της οστικής και της νεφρικής τοξικότητας. Επιπλέον, η αναστρεψιμότητα της νεφρικής τοξικότητας δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί πλήρως. Συνεπώς, συνιστάται μια διεπιστημονική προσέγγιση για την επαρκή εκτίμηση κατά περίπτωση της ισορροπίας οφελών/κινδύνων της θεραπείας, την απόφαση της κατάλληλης παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της απόφασης για την απόσυρση της θεραπείας) και την εξέταση της ανάγκης για συμπλήρωση.

Επιδράσεις στους νεφρούς

Έχουν αναφερθεί νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμβατές με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας 2 έως < 12 ετών, στην κλινική μελέτη GS-US-104-0352 (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Νεφρική παρακολούθηση

Η νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης και φωσφόρος ορού) πρέπει να αξιολογείται πριν από τη θεραπεία και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας όπως στους ενήλικες (βλ. παραπάνω).

Νεφρική διαχείριση

Αν ο φώσφορος ορού επιβεβαιωθεί ότι είναι < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) σε κάθε παιδιατρικό ασθενή που λαμβάνει tenofovir disoproxil, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να επανεξεταστεί εντός μιας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης νεφρικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η συμβουλή νεφρολόγου προκειμένου να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil. Η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.

Συγχρόνηση και κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας

Εφαρμόζονται οι ίδιες συστάσεις όπως και στους ενήλικες (βλ. παραπάνω).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Το tenofovir disoproxil δεν πρέπει να χορηγηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και πρέπει να διακοπεί σε παιδιατρικούς ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil.

Επιδράσεις στα οστά

Το Viread μπορεί να προκαλέσει μείωση της ΟΠ. Δεν υπάρχει βεβαιότητα ως προς τις επιδράσεις των σχετιζόμενων με το tenofovir disoproxil μεταβολών της ΟΠ στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον κίνδυνο μελλοντικών καταγμάτων (βλ. παράγραφο 5.1).

Επί ανίχνευσης ή υπόνοιας οστικών διαταραχών στους παιδιατρικούς ασθενείς, πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη επιστημονική συμβουλή ενδοκρινολόγου ή/και νεφρολόγου.

Ηπατική νόσος

Τα διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα είναι πολύ περιορισμένα σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος.

Υπάρχουν περιορισμένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και σε όσους έχουν βαθμό > 9 στη κατάταξη Child-Pugh-Turcotte (CPT). Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ηπατικών ή νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Εντούτοις, οι ηπατοχολικές και νεφρικές παράμετροι πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε αυτό των πληθυσμό ασθενών.

Εξάρσεις ηπατίτιδας

Εξάρσεις κατά τη θεραπεία: Αυθόρμητες εξάρσεις στη χρόνια ηπατίτιδα Β είναι σχετικά συχνές και χαρακτηρίζονται από παροδικές αυξήσεις στην ALT ορού. Μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας, η ALT ορού μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς καθώς μειώνονται τα επίπεδα HBV DNA ορού (βλ. παράγραφο 4.8). Μεταξύ των ασθενών υπό θεραπεία με tenofovir, οι εξάρσεις κατά τη θεραπεία παρουσιάστηκαν τυπικά μετά από 4-8 εβδομάδες θεραπείας. Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, αυτές οι αυξήσεις στην ALT ορού γενικά δεν συνοδεύονται από αύξηση στις συγκεντρώσεις χολερυθρίνης ορού ή στην έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης. Ασθενείς με κίρρωση μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης μετά από μια έξαρση της ηπατίτιδας και συνεπώς, πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εξάρσεις μετά τη διακοπή της θεραπείας: Οξεία έξαρση της ηπατίτιδας αναφέρθηκε επίσης σε ασθενείς που είχαν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα Β. Οι εξάρσεις μετά τη θεραπεία συνήθως σχετίζονται με αύξηση του HBV DNA και στην πλειοψηφία τους φαίνεται ότι είναι αυτοπεριοριζόμενες. Εν τούτοις, έχουν αναφερθεί σοβαρές εξάρσεις, συμπεριλαμβανομένων και θανάτων. Η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε επαναλαμβανόμενα διαστήματα με κλινικό και εργαστηριακό επακόλουθο έλεγχο για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Εάν χρειάζεται, μπορεί να δικαιολογείται η συνέχιση της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της θεραπείας, εφόσον η έξαρση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

Οι ηπατικές εξάρσεις είναι ιδιαίτερες σοβαρές και ορισμένες φορές μοιραίες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από ηπατίτιδα C ή D: Δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του tenofovir σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C ή D.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV-1 και ηπατίτιδα Β: Λόγω του κινδύνου ανάπτυξης ανοχής του HIV, το tenofovir disoproxil πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως μέρος μιας κατάλληλης συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τους ιούς HIV/HBV. Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART) και πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε αυτή την κατηγορία των ασθενών, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή ή η οριστική παύση της θεραπείας. Εν τούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι αυξήσεις στην ALT μπορεί να αποτελούν μέρος της κάθαρσης HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir, βλ. παραπάνω *Εξάρσεις ηπατίτιδας*.

Χρήση με συγκεκριμένους αντιϊικούς παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C

Έχει διαπιστωθεί ότι η συγχρόνηση tenofovir disoproxil με ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir αυξάνει τις συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα, ειδικότερα στην περίπτωση που χρησιμοποιείται μαζί με κάποια αγωγή για τον HIV που περιέχει tenofovir disoproxil και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ritonavir ή cobicistat). Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil στο πλαίσιο της παρουσίας ledipasvir/sofosbuvir,

sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και κάποιου φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι και τα πιθανά οφέλη που σχετίζονται με τη συγχορήγηση ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir με tenofovir disoproxil όταν δίνονται σε συνδυασμό με κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV (π.χ. atazanavir ή darunavir), ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ταυτόχρονα με tenofovir disoproxil και κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/και μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα: οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όνιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες ή/και εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης, κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV ή/και μακράς διάρκειας έκθεση σε CART, αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική

συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Ηλικιωμένοι

Το tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου πρέπει να επιδειχθεί προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με το tenofovir disoproxil.

Έκδοχα

Τα Viread 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης - ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Με βάση τα αποτελέσματα *in vitro* πειραμάτων και τη γνωστή οδό απέκκρισης του tenofovir, η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων του tenofovir με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, με τη μεσολάβηση του CYP450, είναι μικρή.

Η συγχορήγηση δεν συνιστάται

Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide.

Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipivoxil.

Διδανοσίνη

Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τη νεφρική οδό

Εφόσον το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με φαρμακευτικά προϊόντα που ελαττώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται για ενεργό σωληναριακή απέκκριση μέσω των μεταφεροσών πρωτεϊνών hOAT 1, hOAT 3 ή MRP 4 (π.χ. cidofovir) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir ή/και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό.

Η χρήση του tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φוסκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένου ότι το tacrolimus μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, συνιστάται στενή παρακολούθηση, όταν συγχορηγείται με tenofovir disoproxil.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του tenofovir disoproxil και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔»), δύο φορές ημερησίως ως «b.i.d.» και μία φορά ημερησίως ως «q.d.»).

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του tenofovir disoproxil και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
ANTI-ΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντιρετροϊκά		
Αναστολείς πρωτεασών		
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%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Καμία σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Καμία σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
NRTIs		
Διδανοσίνη	Η συγχορήγηση tenofovir disoproxil με διδανοσίνη οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη.	<p>Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).</p> <p>Η αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε θανατηφόρες. Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξαιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δόση 250 mg διδανοσίνης συγχορηγούμενη με θεραπεία tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.</p>
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Το tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipivoxil (βλ. παράγραφο 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το tenofovir disoproxil συγχορηγήθηκε με entecavir.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Αντικοί παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C _{max} : ↑ 68% C _{min} : ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : 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%	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir και atazanavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με ledipasvir/sofosbuvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με ledipasvir/sofosbuvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και atazanavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχωρήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχωρήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και lopinavir/ritonavir, δύνανται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Η συγχορήγηση sofosbuvir/velpatasvir και efavirenz αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του velpatasvir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση sofosbuvir/velpatasvir με θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν efavirenz δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και darunavir/ritonavir, δύνανται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

¹ Δεδομένα που προκύπτουν από τη χορήγηση δόσης ταυτόχρονα με ledipasvir/sofosbuvir. Η κλιμακωτή χορήγηση (με διαφορά 12 ωρών) έδωσε παρόμοια αποτελέσματα.

² Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης του sofosbuvir.

³ Μελέτη που πραγματοποιήθηκε με επιπλέον voxilaprevir 100 mg ώστε να επιτευχθούν οι εκθέσεις του voxilaprevir που αναμένονται σε ασθενείς με λοίμωξη HCV.

Μελέτες που διενεργήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το tenofovir disoproxil συγχορηγήθηκε με emtricitabine, λαμβουδίνη, ινδιναβίρη, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ενισχυμένου με ritonavir), μεθαδόνη, ribavirin, rifampicin, tacrolimus ή το ορμονικό αντισυλληπτικό norgestimate/ethinyl oestradiol.

Το tenofovir disoproxil πρέπει να λαμβάνεται με την τροφή, καθώς η τροφή αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του tenofovir (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα από μεγάλο αριθμό εγκύων γυναικών (περισσότερες από 1.000 περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβryo/νεογνό σχετιζόμενης με το tenofovir disoproxil. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση του tenofovir disoproxil θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν αυτή κρίνεται απαραίτητη.

Στη βιβλιογραφία, η έκθεση στο tenofovir disoproxil κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης έχει καταδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV από τη μητέρα στο βρέφος εάν το tenofovir disoproxil χορηγηθεί στη μητέρα, επιπρόσθετα της χορήγησης ανοσοσφαιρίνης κατά της ηπατίτιδας B και εμβολίου κατά της ηπατίτιδας B στα βρέφη.

Σε τρεις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, συνολικά 327 έγκυες γυναίκες με χρόνια HBV λοίμωξη έλαβαν tenofovir disoproxil (245 mg) μία φορά την ημέρα από την 28η έως την 32η εβδομάδα κύησης έως και 1 με 2 μήνες μετά τον τοκετό. Οι γυναίκες και τα βρέφη παρακολουθούνταν για έως 12 μήνες μετά τον τοκετό. Δεν προέκυψε κανένα σήμα ασφάλειας από αυτά τα δεδομένα.

Θηλασμός

Ως γενικός κανόνας, εάν το νεογνό λάβει επαρκή προληπτική αγωγή για ηπατίτιδα Β κατά τον τοκετό, μια μητέρα με ηπατίτιδα Β μπορεί να θηλάσει το βρέφος της.

Το tenofovir απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε πολύ χαμηλά επίπεδα και η έκθεση των βρεφών μέσω του μητρικού γάλακτος θεωρείται αμελητέα. Αν και τα μακροπρόθεσμα δεδομένα είναι περιορισμένα, δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα βρέφη και οι μητέρες με HBV λοίμωξη που χρησιμοποιούν tenofovir disoproxil μπορούν να θηλάσουν.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γονιμότητα

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις του tenofovir disoproxil στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις του tenofovir disoproxil στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι αναφέρθηκε ζάλη κατά τη θεραπεία με tenofovir disoproxil.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

HIV-1 και ηπατίτιδα Β: Σε ασθενείς που λαμβάνουν tenofovir disoproxil, έχουν αναφερθεί σπάνια συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας, νεφρική έκπτωση και όχι συχνά συμβάντα κεντρικής σωληναριοπάθειας (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) που μερικές φορές οδηγούν σε οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα). Συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας για ασθενείς που λαμβάνουν Viread (βλ. παράγραφο 4.4).

HIV-1: Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες ως αποτέλεσμα της θεραπείας με το tenofovir disoproxil, σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες. Αυτές οι αντιδράσεις κυμαίνονται συνήθως από ήπια έως μέτρια γαστρεντερικά συμβάντα. Περίπου το 1% των ενηλίκων ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το tenofovir disoproxil διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των γαστρεντερικών συμβάντων.

Ηπατίτιδα Β: Περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες ως αποτέλεσμα της θεραπείας με το tenofovir disoproxil, οι περισσότερες από τις οποίες είναι ήπιες. Σε κλινικές μελέτες ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HBV, η πιο συχνά εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στο tenofovir disoproxil ήταν η ναυτία (5,4%).

Οξεία έξαρση της ηπατίτιδας αναφέρθηκε σε ασθενείς που είχαν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα Β (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στο tenofovir disoproxil βασίζεται σε δεδομένα από κλινικές μελέτες και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Κλινικές μελέτες HIV-1: Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δεδομένα κλινικών μελετών HIV-1 βασίζεται στην εμπειρία από δύο μελέτες σε 653 ασθενείς που είχαν δεχθεί αγωγή στο παρελθόν, έλαβαν tenofovir disoproxil (n = 443) ή εικονικό φάρμακο (n = 210) σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για 24 εβδομάδες και επίσης σε μία διπλή τυφλή συγκριτική ελεγχόμενη μελέτη στην οποία 600 πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς έλαβαν αγωγή με

tenofovir disoproxil 245 mg (n = 299) ή σταβουδίνη (n = 301) σε συνδυασμό με λαμβουδίνη ή εφαιβιρένζη για 144 εβδομάδες.

Κλινικές μελέτες ηπατίτιδας Β: Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δεδομένα κλινικών μελετών βασίζεται κυρίως στην εμπειρία από δύο διπλές τυφλές συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες, στις οποίες 641 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg καθημερινά (n = 426) ή adefovir dipivoxil 10 mg καθημερινά (n = 215) για 48 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη συνεχιζόμενη θεραπεία για 384 εβδομάδες ήταν συμβατές με το προφίλ ασφαλείας του tenofovir disoproxil. Μετά από μια αρχική μείωση περίπου -4,9 ml/min (με χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault) ή -3,9 ml/min/1,73 m² (με χρήση της εξίσωσης τροποποίησης της διαίτας στη νεφρική νόσο [MDRD]) μετά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας, ο ρυθμός της ετήσιας μείωσης μετά την έναρξη της θεραπείας της νεφρικής λειτουργίας που αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν -1,41 ml/min ανά έτος (με χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault) και -0,74 ml/min/1,73 m² ανά έτος (με χρήση της εξίσωσης MDRD).

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο: Το προφίλ ασφαλείας του tenofovir disoproxil σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο αξιολογήθηκε σε μία διπλή τυφλή, ενεργά ελεγχόμενη μελέτη (GS-US-174-0108) στη οποία οι ενήλικες ασθενείς έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 45) ή emtricitabine συν tenofovir disoproxil (n = 45) ή entecavir (n = 22) για 48 εβδομάδες.

Στο σκέλος της θεραπείας με tenofovir disoproxil, 7% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας, 9% των ασθενών παρουσίασαν επιβεβαιωμένη αύξηση στη κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl μέχρι την 48^η εβδομάδα. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του συνδυασμού του σκέλους που περιείχε tenofovir και του σκέλους που περιείχε entecavir. Μετά από 168 εβδομάδες, 16% (7/45) της ομάδας του tenofovir disoproxil, 4% (2/45) της ομάδας της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 14% (3/22) της ομάδας του entecavir παρουσίασαν αποτυχία ανεκτικότητας. Δέκα τρία τοις εκατό (6/45) της ομάδας του tenofovir disoproxil, 13% (6/45) της ομάδας της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 9% (2/22) της ομάδας του entecavir είχαν επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή επιβεβαιωμένο φώσφορο ορού < 2 mg/dl.

Κατά την 168^η εβδομάδα, σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, το ποσοστό θανάτου ήταν 13% (6/45) στην ομάδα του tenofovir disoproxil, 11% (5/45) στην ομάδα της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 14% (3/22) στην ομάδα του entecavir. Το ποσοστό ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ήταν 18% (8/45) στην ομάδα του tenofovir disoproxil, 7% (3/45) στην ομάδα της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 9% (2/22) στην ομάδα του entecavir.

Οι ασθενείς με υψηλό βαθμό CPT κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν πιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με αντοχή στη λαμβουδίνη: Δεν αναγνωρίστηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες στο tenofovir disoproxil από μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (GS-US-174-0121) στην οποία 280 ασθενείς με αντοχή στη λαμβουδίνη έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 141) ή emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 139) για 240 εβδομάδες.

Παρακάτω παρουσιάζονται ανά σύστημα, κατηγορία οργάνου και συχνότητα οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται (τουλάχιστον πιθανολογείται) να συσχετίζονται με τη θεραπεία. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Πίνακας 2: Συνοπτική περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil βάσει των κλινικών μελετών και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία

Συχνότητα	Tenofovir disoproxil
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	
Πολύ συχνές:	υποφωσφαταιμία ¹
Όχι συχνές:	υποκαλιαιμία ¹
Σπάνιες:	γαλακτική οξέωση
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές:	ζάλη
Συχνές:	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	
Πολύ συχνές:	διάρροια, εμετός, ναυτία
Συχνές:	κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διάταση, μετεωρισμός
Όχι συχνές:	παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	
Συχνές:	αυξημένες αμινοτρανφεράσες
Σπάνιες:	ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Πολύ συχνές:	εξάνθημα
Σπάνιες:	αγγειοίδημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	
Συχνές:	μειωμένη οστική πυκνότητα ³
Όχι συχνές:	ραβδομύολυση ¹ , μυϊκή αδυναμία ¹
Σπάνιες:	οστεομαλακία (που εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) ^{1, 2} , μυοπάθεια ¹
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	
Όχι συχνές:	αυξημένη κρεατινίνη, κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi)
Σπάνιες:	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, οξεία σωληναριακή νέκρωση, νεφρίτις (συμπεριλαμβανομένης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας) ² , νεφρογενής άποιος διαβήτης
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Πολύ συχνές:	καταβολή
Συχνές:	κόπωση

¹ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιώδως συσχετιζόμενη με το tenofovir disoproxil στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.

² Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή στο διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης στο tenofovir disoproxil. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκτεθεί στο tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και το διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης (n = 7,319).

³ Η συχνότητα αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας εκτιμήθηκε βάσει δεδομένων ασφάλειας που προέκυψαν από διαφορετικές κλινικές μελέτες με το TDF σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV. Βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

HIV-1 και ηπατίτιδα Β:

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς το Viread μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη συνιστάται η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 *Περίληψη του προφίλ ασφάλειας*). Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (όπως ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη, προχωρημένη λοίμωξη HIV, ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα) έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλιπή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαλακτική οξέωση

Έχουν αναφερθεί περιστατικά γαλακτικής οξέωσης με το tenofovir disoproxil ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά. Οι ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης, όπως ασθενείς με μη

αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν γαλακτική οξέωση έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρή γαλακτική οξέωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων εκβάσεων.

HIV-1:

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4)

Σύνδρομο επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε λοιμώξεις από ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατίτιδα Β:

Εξάρσεις ηπατίτιδας κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Σε μελέτες με πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσίδια ασθενείς, αυξήσεις στην ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας > 10 φορές το ΑΦΟ (Ανώτατο Φυσιολογικό Όριο) και > 2 φορές την τιμή κατά την έναρξη εμφανίστηκαν στο 2,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με tenofovir disoproxil έναντι του 1,9% των ασθενών που ελάμβαναν adefovir dipiroxil. Μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν tenofovir disoproxil, οι αυξήσεις στην ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας είχαν διάμεσο χρόνο μέχρι την έναρξη τις 8 εβδομάδες, επιλύθηκαν με τη συνέχιση της θεραπείας και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, συσχετίστηκαν με $\geq 2 \log_{10}$ αντίγραφα/ml μείωση στο ιικό φορτίο που προηγήθηκε ή συνέπεσε με την αύξηση της ALT. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εξάρσεις ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV, παρουσιάστηκε κλινική και εργαστηριακή απόδειξη των εξάρσεων ηπατίτιδας, μετά τη διακοπή της θεραπείας για τον ιό HBV (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε δύο τυχαίοποιημένες μελέτες (μελέτες GS-US-104-0321 και GS-US-104-0352) σε 184 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 έως < 18 ετών) που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 93) ή εικονικό φάρμακο/ενεργό συγκριτικό παράγοντα (n = 91) σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες για 48 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του tenofovir disoproxil στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 *Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών* και 5.1).

Μειώσεις της ΟΠ έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε εφήβους που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που έλαβαν tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε παιδιά που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που άλλαξαν σε tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που παρέμειναν στην αγωγή τους που περιείχε σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 8 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς (9,0%) που εκτέθηκαν στο tenofovir disoproxil (διάμεση έκθεση στο tenofovir disoproxil 331 εβδομάδες) διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πέντε ασθενείς (5,6%) είχαν εργαστηριακά ευρήματα που ήταν κλινικά συμβατά με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, 4 εκ των οποίων διέκοψαν τη θεραπεία με το tenofovir disoproxil. Επτά ασθενείς είχαν τιμές υπολογιζόμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) μεταξύ 70 και 90 ml/min/1,73 m². Μεταξύ αυτών, 3 ασθενείς εμφάνισαν κλινικά σημαντική μείωση στον υπολογιζόμενο GFR η οποία βελτιώθηκε μετά τη διακοπή του tenofovir disoproxil.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη (μελέτη GS-US-174-0115) σε 106 εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) με χρόνια ηπατίτιδα Β οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) ή εικονικό φάρμακο (n = 54) για 72 εβδομάδες και στην τυχαιοποιημένη μελέτη (μελέτη GS-US-174-0144) σε 89 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (ηλικίας 2 έως <12 ετών) που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 60) ή εικονικό φάρμακο (n = 29) για 48 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους εφήβους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του tenofovir disoproxil στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 *Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών* και 5.1).

Μειώσεις της ΟΠ έχουν παρατηρηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <18 ετών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HBV. Οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που έλαβαν tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με το tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Εφόσον το tenofovir disoproxil μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν θεραπεία με Viread (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2). Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.3) και πρέπει να εφαρμοστεί η συνήθης υποστηρικτική θεραπεία, όπως απαιτείται.

Θεραπεία

Το tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Η διάμεση κάθαρση του tenofovir με αιμοκάθαρση είναι 134 ml/min. Δεν είναι γνωστό εάν το tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικό για συστηματική χρήση, νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05AF07

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το tenofovir disoproxil fumarate είναι το φουμαρικό άλας του προφαρμάκου tenofovir disoproxil. Το tenofovir disoproxil απορροφάται και μετατρέπεται στην ενεργή ουσία tenofovir, η οποία είναι ένα ανάλογο μονοφωσφορικού νουκλεοσιδίου (νουκλεοτίδιο). Στη συνέχεια, το tenofovir μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη tenofovir diphosphate, ένα υποχρεωτικό τερματιστή αλυσίδας, από κυτταρικά ένζυμα συνεχούς έκφρασης. Το tenofovir diphosphate εμφανίζει ενδοκυτταρικό χρόνο ημιζωής 10 ωρών σε ενεργοποιημένα μονοπύρνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) και 50 ωρών σε εν ηρεμία μονοπύρνα κύτταρα. Το tenofovir diphosphate αναστέλλει την ανάστροφη μεταγραφάση HIV-1 και την πολυμεράση HBV με άμεσο ανταγωνισμό δέσμησης στο φυσικό δεσοξυριβονουκλεοτίδιο-υπόστρωμα, καθώς και με τερματισμό της αλυσίδας του DNA μετά την ενσωμάτωση στο DNA. Το tenofovir diphosphate είναι ασθενής αναστολέας των κυτταρικών πολυμερασών α , β και γ . Σε συγκεντρώσεις μέχρι 300 $\mu\text{mol/l}$, επίσης δεν έχει διαπιστωθεί επίδραση του tenofovir στη σύνθεση του μιτοχondριακού DNA ή στην παραγωγή γαλακτικού οξέος, σε δοκιμασίες *in vitro*.

Δεδομένα σχετικά με τον HIV

HIV αντι-ικκή δράση in vitro: Η συγκέντρωση του tenofovir που απαιτείται για 50% αναστολή (EC_{50}) του αρχέγονου εργαστηριακού στελέχους HIV-1_{IIIIB} είναι 1-6 $\mu\text{mol/l}$ σε λεμφοειδείς κυτταρικές γραμμές και 1,1 $\mu\text{mol/l}$ ενάντια σε πρωτογενείς απομονωμένους ιούς HIV-1 του υποτύπου B σε PBMCs. Επίσης, το tenofovir είναι ενεργό ενάντια στους υποτύπους A, C, D, E, F, G και O και ενάντια στον HIV_{BaL} σε πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα. Το tenofovir εμφανίζεται δραστικό *in vitro* ενάντια στον HIV-2, με EC_{50} ίση με 4,9 $\mu\text{mol/l}$ σε κύτταρα MT-4.

Αντοχή: Έχουν επιλεγεί *in vitro* και σε ορισμένους ασθενείς στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο tenofovir και μια K65R μετάλλαξη στην ανάστροφη μεταγραφάση (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια). Το tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς υπό προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή με στελέχη που περιλαμβάνουν την K65R μετάλλαξη (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, μια K70E υποκατάσταση στην ανάστροφη μεταγραφάση του HIV-1 έχει επιλεγεί από το tenofovir και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία χαμηλού επιπέδου στο tenofovir.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί θεραπεία αξιολόγησαν την αντι-HIV δράση του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι στελεχών του HIV-1 με αντοχή στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ασθενείς με HIV που εκφράζει 3 ή περισσότερες μεταλλάξεις που συσχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης (TAMs) και περιλαμβάνουν, είτε την M41L είτε την L210W μετάλλαξη της ανάστροφης μεταγραφάσης, επέδειξαν μειωμένη ανταπόκριση στην αγωγή με tenofovir disoproxil 245 mg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε ενήλικες ασθενείς που έχουν ήδη δεχθεί αγωγή και πρωτοθεραπευόμενους με HIV-1 λοίμωξη έχει αποδειχθεί σε μελέτες διάρκειας 48 εβδομάδων και 144 εβδομάδων, αντίστοιχα.

Στη μελέτη GS-99-907 χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο ή το tenofovir disoproxil 245 mg σε 550 ενήλικες ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί αγωγή για 24 εβδομάδες. Κατά την έναρξη της δοκιμής ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4 ήταν 427 κύτταρα/ mm^3 , η μέση τιμή HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 3,4 \log_{10} αντίγραφα/ml (το 78% των ασθενών είχε ικό φορτίο < 5.000 αντίγραφα/ml) και η μέση διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας HIV ήταν 5,4 χρόνια. Η γονοτυπική ανάλυση των απομονωμένων ιών HIV κατά την έναρξη από 253 ασθενείς έδειξε ότι το 94% των ασθενών παρουσίασε ανθεκτικές μεταλλάξεις HIV-1 που σχετίζονταν με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της

ανάστροφης μεταγραφάσης, το 58% παρουσίασε μεταλλάξεις που σχετίζονταν με πρωτεασικούς αναστολείς και το 48% παρουσίασε μεταλλάξεις που σχετίζονταν με μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Κατά την 24^η εβδομάδα, η μέση, χρονικά σταθμισμένη μεταβολή από την τιμή κατά την έναρξη όσον αφορά τα HIV-1 RNA επίπεδα στο πλάσμα (DAVG₂₄) ήταν -0,03 log₁₀ αντίγραφα/ml και -0,61 log₁₀ αντίγραφα/ml για τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και του tenofovir disoproxil 245 mg (p < 0,0001). Κατά την 24^η εβδομάδα, παρατηρήθηκε μια σημαντική στατιστική διαφορά, υπέρ της αγωγής με το tenofovir disoproxil 245 mg, στη μέση, χρονικά σταθμισμένη μεταβολή (DAVG₂₄) του αριθμού κυττάρων CD4 από την έναρξη (+13 κύτταρα/mm³ για την ομάδα του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι -11 κυττάρων/mm³ για την ομάδα εικονικού φαρμάκου, τιμή p = 0,0008). Η αντι-ικκή ανταπόκριση του tenofovir disoproxil ήταν παραμένουσα και για τις 48 εβδομάδες (DAVG₄₈ ήταν -0,57 log₁₀ αντίγραφα/ml, το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 ή 50 αντίγραφα ήταν 41% και 18% αντίστοιχα) Οκτώ (2%) ασθενείς υπό tenofovir disoproxil 245 mg ανέπτυξαν την K65R μετάλλαξη εντός των πρώτων 48 εβδομάδων.

Η διάρκειας 144 εβδομάδων διπλή τυφλή, ενεργά ελεγχόμενη φάση της μελέτης GS-99-903, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι της σταβουδίνης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με λαμβουδίνη και εφραβιρένζη σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή θεραπεία ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη. Κατά την έναρξη η μέση τιμή των CD4 κυττάρων ήταν 279 κύτταρα/mm³, το μέσο ιικό φορτίο ήταν 4,91 log₁₀ αντίγραφα/ml, το 19% των ασθενών είχαν συμπτωματική HIV-1 λοίμωξη και το 18% είχαν AIDS. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν βάσει των HIV-1 RNA και του αριθμού των CD4 κυττάρων κατά την έναρξη. Κατά την έναρξη, το 43% των ασθενών είχαν ιικό φορτίο > 100.000 αντίγραφα/ml και το 39% είχαν αριθμό CD4 κυττάρων < 200 κύτταρα/ml.

Με ανάλυση πρόθεσης θεραπείας, (ελλιπή δεδομένα και μετάταξη σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) θεωρήθηκαν ως αποτυχία), το ποσοστό ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 αντίγραφα/ml και 50 αντίγραφα/ml μετά 48 εβδομάδες θεραπείας ήταν 80% και 76% αντίστοιχα στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg σε σύγκριση με 84% και 80% του σκέλους της σταβουδίνης. Κατά την 144^η εβδομάδα το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 αντίγραφα/ml και 50 αντίγραφα/ml ήταν 71% και 68% αντίστοιχα στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg, σε σύγκριση με 64% και 63% στο σκέλος της σταβουδίνης.

Η κατά μέσο όρο αλλαγή από την έναρξη για το HIV-1 RNA και τον αριθμό των CD4 κυττάρων κατά την 48^η εβδομάδα θεραπείας ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες υπό θεραπεία (-3,09 και -3,09 log₁₀ αντίγραφα/ml, +169 και 167 κύτταρα/mm³ στις ομάδες του tenofovir disoproxil 245 mg και σταβουδίνης αντίστοιχα). Κατά την 144^η εβδομάδα η μέση αλλαγή κατά την έναρξη παρέμεινε παρόμοια και στα δύο σκέλη της θεραπείας (-3,07 και -3,03 log₁₀ αντίγραφα/ml +263 και +283 κύτταρα/mm³ στις ομάδες του tenofovir disoproxil 245 mg και της σταβουδίνης αντίστοιχα). Μία σταθερή ανταπόκριση στην θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg διαπιστώθηκε ασχέτως του αριθμού CD4 κυττάρων κατά την έναρξη.

Η K65R μετάλλαξη εμφανίστηκε σε ελαφρά υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (2,3% έναντι 0,7%). Η αντοχή στην εφραβιρένζη ή στην λαμβουδίνη είτε προηγείτο είτε συνέπιπτε με την ανάπτυξη της K65R σε όλες τις περιπτώσεις. Οκτώ ασθενείς είχαν HIV με έκφραση της K65R στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg, σε 7 εκ των οποίων εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 εβδομάδων της θεραπείας και στον τελευταίο την 96^η εβδομάδα. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω ανάπτυξη της K65R μέχρι την 144^η εβδομάδα. Ένας ασθενής στο σκέλος του tenofovir disoproxil ανέπτυξε την K70E υποκατάσταση στον ιό. Από γονοτυπικές και φαινοτυπικές αναλύσεις δεν υπήρξε ένδειξη άλλων οδών για ανάπτυξη αντοχής στο tenofovir.

Δεδομένα σχετικά με τον HBV

HBV αντι-ικκή δράση in vitro: Η αντι-ικκή δράση *in vitro* του tenofovir κατά του HBV αξιολογήθηκε στην κυτταρική γραμμή HepG2 2.2.15. Οι τιμές EC₅₀ για το tenofovir ήταν στο εύρος από 0,14 έως 1,5 μmol/l, με τιμές CC₅₀ (50% συγκέντρωση κυτταροτοξικότητας) > 100 μmol/l.

Αντοχή: Δεν αναγνωρίστηκαν HBV μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια). Σε αναλύσεις με κυτταρική βάση, τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtV173L, rtL180M και rtM204I/V που σχετίζονται με αντοχή στη λαμβουδίνη και στην τελμπιβουδίνη έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 0,7 έως 3,4 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V και rtM250V που σχετίζονται με αντοχή στο entecavir έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 0,6 έως 6,9 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtA181V και rtN236T που σχετίζονται με αντοχή στο adefovir έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 2,9 έως 10 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Οι ιοί που περιέχουν τη μετάλλαξη rtA181T παρέμειναν ευαίσθητοι στο tenofovir με τιμές EC₅₀ 1,5 φορά εκείνη του αρχέγονου ιού.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η απόδειξη των θετικών επιδράσεων του tenofovir disoproxil σε αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο βασίζεται σε ιολογικές, βιοχημικές και ορολογικές ανταποκρίσεις σε ενήλικες με HBeAg θετική ή HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Οι υπό θεραπεία ασθενείς περιελάμβαναν αυτούς που ήταν πρωτοθεραπευόμενοι, που είχαν λάβει αγωγή με λαμβουδίνη, αγωγή με adefovir dipivoxil και ασθενείς με μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη λαμβουδίνη ή/και αντοχή στο adefovir dipivoxil κατά την έναρξη της θεραπείας. Έχει αποδειχθεί όφελος με βάση τις ιστολογικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο.

Εμπειρία με ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο κατά την 48η εβδομάδα (μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103)

Τα αποτελέσματα 48 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες φάσης 3 που σύγκριναν το tenofovir disoproxil με το adefovir dipivoxil σε ενήλικες ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω. Η μελέτη GS-US-174-0103 διενεργήθηκε σε 266 (τυχαιοποιημένους και υπό θεραπεία) HBeAg θετικούς ασθενείς, ενώ η μελέτη GS-US-174-0102 διενεργήθηκε σε 375 (τυχαιοποιημένους και υπό θεραπεία) ασθενείς αρνητικούς για HBeAg και θετικούς για HBeAb.

Και στις δύο αυτές μελέτες, το tenofovir disoproxil ήταν σημαντικά ανώτερο σε σχέση με το adefovir dipivoxil για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο πλήρους ανταπόκρισης (καθοριζόμενο ως επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml και βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell). Η θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg συσχετίστηκε επίσης με σημαντικά υψηλότερες αναλογίες ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml σε σύγκριση με τη θεραπεία με adefovir dipivoxil 10 mg. Και οι δύο θεραπείες παρείχαν παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την ιστολογική ανταπόκριση (καθοριζόμενη ως βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell) κατά την 48^η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 3 παρακάτω).

Στη μελέτη GS-US-174-0103 σε μια σημαντικά υψηλότερη αναλογία ασθενών στην ομάδα tenofovir disoproxil από εκείνη στην ομάδα adefovir dipivoxil εμφανίστηκε ομαλοποιημένη η ALT και επετεύχθη αρνητικοποίηση του HBsAg κατά την 48^η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 3 παρακάτω).

Πίνακας 3: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg αρνητικούς και HBeAg θετικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 48^η εβδομάδα

Παράμετρος	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174-0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Πλήρης ανταπόκριση (%)^a	71*	49	67*	12
Ιστολογία Ιστολογική ανταπόκριση (%) ^b	72	69	74	68

Παράμετρος	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174-0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Διάμεση μείωση HBV DNA από την έναρξη^c (log ₁₀ αντίγραφα/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 αντίγραφα/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALT ^d	76	77	68*	54
Ορολογία (%) HBeAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή	δεν εφαρμόζεται	δεν εφαρμόζεται	22/21	18/18
HBsAg αρνητικοποίηση/ ορομετατροπή	0/0	0/0	3*/1	0/0

* Τιμή p έναντι adefovir dipivoxil < 0,05.

^a Πλήρης ανταπόκριση καθοριζόμενη ως επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml και βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

^b Βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

^c Η διάμεση μεταβολή HBV DNA από την έναρξη αντικατοπτρίζει μόνο τη διαφορά μεταξύ του HBV DNA κατά την έναρξη και του ορίου ανίχνευσης (LOD) της ανάλυσης.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

Το tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερες αναλογίες ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (< 169 αντίγραφα/ml [< 29 IU/ml], όριο της ποσοτικοποίησης της ανάλυσης HBV Roche Cobas Taqman), σε σύγκριση με το adefovir dipivoxil (μελέτη GS-US-174-0102, 91%, 56% και μελέτη GS-US-174-0103, 69%, 9%, αντίστοιχα).

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια (n = 51) και στους πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσίδια ασθενείς (n = 375), καθώς και στους ασθενείς με φυσιολογική ALT (n = 21) και μη φυσιολογική ALT (n = 405) κατά την έναρξη, όταν συνδυάστηκαν οι μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103. Σαράντα εννέα από τους 51 ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με λαμβουδίνη. Στο εβδομήντα τρία τοις εκατό των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και στο 69% των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσίδια ασθενών επετεύχθη πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ στο 90% των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και στο 88% των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσίδια ασθενών επετεύχθη καταστολή του HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml. Όλοι οι ασθενείς με φυσιολογική ALT κατά την έναρξη και το 88% των ασθενών με μη φυσιολογική ALT κατά την έναρξη πέτυχαν καταστολή του HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml.

Εμπειρία πέραν των 48 εβδομάδων στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103

Στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103, μετά τη λήψη διπλής τυφλής θεραπείας για 48 εβδομάδες (είτε tenofovir disoproxil 245 mg είτε adefovir dipivoxil 10 mg), οι ασθενείς άλλαξαν χωρίς διακοπή σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil. Στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103, 77% και 61% των ασθενών συνέχισαν στη μελέτη μέχρι την 384^η εβδομάδα, αντίστοιχα. Κατά την 96^η, την 144^η, την 192^η, την 240^η, την 288^η και την 384^η εβδομάδα, η ιολογική καταστολή, οι βιοχημικές και οι ορολογικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν με συνεχιζόμενη θεραπεία με tenofovir disoproxil (βλ. Πίνακες 4 και 5 παρακάτω).

Πίνακας 4: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς με αντιροπούμενη νόσο κατά την 96^η, την 144^η, την 192^η, την 240^η, την 288^η και την 384^η εβδομάδα με θεραπεία ανοικτής επισήμανσης

Παράμετρος ^a	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Εβδομάδα	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^e	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 αντίγραφα/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Ορολογία (%) HBeAg αρνητικο- ποίηση/ ορομετατροπή	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται
HBsAg αρνητικο- ποίηση/ ορομετατροπή	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 Βασισμένη στον Αλγόριθμο Μακροχρόνιας Αξιολόγησης (*Long Term Evaluation algorithm, LTE Analysis*) – Οι ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν από τη μελέτη οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από την 384^η εβδομάδα λόγω καταληκτικού σημείου οριζόμενου από το πρωτόκολλο, καθώς επίσης και όσοι ολοκλήρωσαν την 384^η εβδομάδα, περιλαμβάνονται στον παρονομαστή.

^b 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^c 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

^e 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^f 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^g 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^h 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

ⁱ 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^j 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^k Ένας ασθενής στην ομάδα αυτή έγινε HBsAg αρνητικός για πρώτη φορά στην επίσκεψη κατά την 240^η εβδομάδα και συνέχισε στη μελέτη κατά το χρόνο διακοπής των δεδομένων. Ωστόσο, η απώλεια HBsAg του ατόμου επιβεβαιώθηκε τελικά στην επόμενη επίσκεψη.

^l 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^m 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

ⁿ Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier εξαιρουμένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-tenofovir disoproxil).

^o 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^p 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

Πίνακας 5: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg θετικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 96^η, την 144^η, την 192^η, την 240^η, την 288^η και την 384^η εβδομάδα με θεραπεία ανοικτής επισήμανσης

Παράμετρος ^a	Μελέτη 174-0103 (HBeAg θετικό)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Εβδομάδα	96 ^b	144 ^c	192 ^d h	240 ^e	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 αντίγραφα/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Ορολογία (%)												
HBeAg αρνητικοποίηση/ορομετατροπή	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg αρνητικοποίηση/ορομετατροπή	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 Βασισμένη στον Αλγόριθμο Μακροχρόνιας Αξιολόγησης (*Long Term Evaluation algorithm, LTE Analysis*) – Οι ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν από τη μελέτη οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από την 384^η εβδομάδα λόγω καταληκτικού σημείου οριζόμενου από το πρωτόκολλο, καθώς επίσης και όσοι ολοκλήρωσαν την 384^η εβδομάδα, περιλαμβάνονται στον παρονομαστή.

^b 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^c 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

^e 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^f 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^g Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-ITT).

^h 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

ⁱ 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^j 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^k 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^l Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier εξαιρουμένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-tenofovir disoproxil).

^m 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

ⁿ 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^o 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^p 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

Αντιστοιχισμένα δεδομένα βιοψίας ήπατος κατά την έναρξη και κατά την 240^η εβδομάδα ήταν διαθέσιμα για 331/489 ασθενείς που παρέμειναν στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103 κατά την 240^η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 6 παρακάτω). Ενενήντα πέντε τοις εκατό (225/237) των ασθενών χωρίς κίρρωση κατά την έναρξη και 99% (93/94) των ασθενών με κίρρωση κατά την έναρξη παρουσίασαν είτε καμία μεταβολή είτε βελτίωση στην ίνωση (κλίμακα ίνωσης Ishak). Από τους 94 ασθενείς με κίρρωση κατά την έναρξη (κλίμακα ίνωσης Ishak: 5–6), 26% (24) δεν παρουσίασαν καμία μεταβολή στην κλίμακα ίνωσης Ishak και 72% (68) παρουσίασαν υποχώρηση της κίρρωσης κατά την 240^η εβδομάδα με μείωση στην κλίμακα ίνωσης Ishak τουλάχιστον 2 σημείων.

Πίνακας 6: Ιστολογική ανταπόκριση (%) σε HBeAg αρνητικά και HBeAg θετικά άτομα με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 240^η εβδομάδα σε σύγκριση με την έναρξη

	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174-0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Ιστολογική ανταπόκριση ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ιστολογίας συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα βιοψίας ήπατος (Απουσία = Αποκλεισμός) κατά την 240^η εβδομάδα. Η ανταπόκριση μετά την προσθήκη της emtricitabine αποκλείστηκε (σύνολο 17 ατόμων και στις δύο μελέτες).

^b Βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

^c 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από έως 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^d 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από έως 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

Εμπειρία σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη

Σε τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη 48 εβδομάδων με tenofovir disoproxil 245 mg σε ενήλικες ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV-1 λοίμωξη και χρόνια ηπατίτιδα Β σε προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη (μελέτη ACTG 5127), τα μέσα επίπεδα HBV DNA ορού κατά την έναρξη σε ασθενείς τυχαιοποιημένους στο σκέλος tenofovir ήταν 9,45 log₁₀ αντίγραφα/ml (n = 27). Η θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg συσχετίστηκε με μια μέση μεταβολή στο HBV DNA ορού από την έναρξη, στους ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα 48 εβδομάδων, της τάξης του -5,74 log₁₀ αντίγραφα/ml (n = 18). Επιπλέον, 61% των ασθενών είχαν φυσιολογική ALT κατά την 48^η εβδομάδα.

Εμπειρία σε ασθενείς με επιμένουσα ιική αντιγραφή (μελέτη GS-US-174-0106)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg ή του tenofovir disoproxil 245 mg συν 200 mg emtricitabine αξιολογήθηκε σε τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη (μελέτη GS-US-174-0106), σε HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ενήλικες ασθενείς που είχαν επιμένουσα ιαμία (HBV DNA ≥ 1.000 αντίγραφα/ml) ενώ λάμβαναν adefovir dipivoxil 10 mg για περισσότερο από 24 εβδομάδες. Κατά την έναρξη, στην ομάδα θεραπείας το 57% των ασθενών τυχαιοποιημένων στο σκέλος tenofovir disoproxil έναντι του 60% των ασθενών τυχαιοποιημένων στο σκέλος emtricitabine συν tenofovir disoproxil, είχε προηγουμένως λάβει θεραπεία με λαμβουδίνη. Συνολικά κατά την 24^η εβδομάδα, η θεραπεία με αγωγή που περιείχε tenofovir disoproxil είχε ως αποτέλεσμα το 66% (35/53) των ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml (< 69 IU/ml) έναντι του 69% (36/52) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil (p = 0,672). Επιπρόσθετα, το 55% (29/53) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (< 169 αντίγραφα/ml [< 29 IU/ml], όριο της ποσοτικοποίησης της ανάλυσης HBV Roche Cobas TaqMan) έναντι του 60% (31/52) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil (p = 0,504). Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων θεραπείας πέραν της 24^{ης} εβδομάδας ήταν δύσκολο να ερμηνευτούν, εφόσον οι ερευνητές είχαν την επιλογή να εντατικοποιήσουν τη θεραπεία σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με emtricitabine συν tenofovir disoproxil. Μακροχρόνιες μελέτες για να αξιολογηθεί ο λόγος οφέλους/κίνδυνου της διπλής θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil, σε ασθενείς με HBV μονο-λοίμωξη, βρίσκονται σε εξέλιξη.

Εμπειρία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο τη 48^η εβδομάδα (μελέτη GS-US-174-0108)

Η μελέτη GS-US-174-0108 είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ενεργοποιημένη μελέτη που αξιολογεί την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil (n = 45), της emtricitabine συν το tenofovir disoproxil (n = 45), και του entecavir (n = 22), σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Στο σκέλος θεραπείας με tenofovir disoproxil, οι ασθενείς είχαν μέση βαθμολογία CPT των 7,2, η μέση HBV DNA των 5,8 log₁₀ αντίγραφα/ml και η μέση ALT στον ορό

των 61 U/l κατά την έναρξη. Σαράντα δύο τοις εκατό (19/45) των ασθενών είχαν τουλάχιστον 6 μήνες προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στη λαμβουδίνη, το 20% (9/45) των ασθενών είχαν προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στο adefovir dipiroxil και 9 του 45 ασθενείς (20%) είχαν μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη ή/και στο adefovir dipiroxil κατά την έναρξη. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ασφάλειας ήταν η διακοπή λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας και η επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή ο επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl.

Σε ασθενείς με βαθμούς CPT ≤ 9 , 74% (29/39) στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 94% (33/35) στην ομάδα θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil επετεύχθησαν επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας.

Συνολικά, τα δεδομένα που εξήχθησαν από τη μελέτη αυτή είναι υπερβολικά περιορισμένα ώστε να εξαχθούν οποιαδήποτε οριστικά συμπεράσματα σχετικά με τη σύγκριση της emtricitabine συν tenofovir disoproxil έναντι του tenofovir disoproxil (βλ. Πίνακα 7 παρακάτω).

Πίνακας 7: Παράμετροι ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο κατά την 48^η εβδομάδα

Παράμετρος	Μελέτη 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg ή 1 mg) n = 22
Αποτυχία ανεκτικότητας (μόνιμη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Επιβεβαιωμένη αύξηση της κρεατινίνης ορού $\geq 0,5$ mg/dl από την έναρξη ή επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 αντίγραφα/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Ομαλοποιημένη ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Μείωση ≥ 2 βαθμών στη CPT από την έναρξη n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Μέση αλλαγή στο βαθμό CPT από την έναρξη	-0,8	-0,9	-1,3
Μέση αλλαγή στο βαθμό MHNTΣ (Μοντέλο Ηπατικής Νόσου Τελικού Σταδίου) από την έναρξη	-1,8	-2,3	-2,6

^a Τιμή p η οποία συγκρίνει το σκέλος που περιέχει το συνδυασμό με tenofovir έναντι του σκέλους με entecavir = 0,622,

^b Τιμή p η οποία συγκρίνει το σκέλος που περιέχει το συνδυασμό με tenofovir έναντι του σκέλους με entecavir = 1,000.

Εμπειρία πέραν των 48 εβδομάδων στη μελέτη GS-US-174-0108

Χρησιμοποιώντας μια ανάλυση του τύπου μη ολοκληρώσαντες/αλλαγή = αποτυχία, 50% (21/42) των ατόμων που έλαβαν tenofovir disoproxil, 76% (28/37) των ατόμων που έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 52% (11/21) των ατόμων που έλαβαν entecavir πέτυχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml την 168^η εβδομάδα.

Εμπειρία σε ασθενείς με ΗΒΒ με αντοχή στη λαμβουδίνη την 240^η εβδομάδα (μελέτη GS-US-174-0121)
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (GS-US-174-0121) σε ΗΒεΑg θετικούς και ΗΒεΑg αρνητικούς ασθενείς (n = 280) με αντιροπούμενη ηπατική νόσο, ιαμία (HBV DNA \geq 1.000 IU/ml) και γονοτυπικές ενδείξεις αντίστασης στη λαμβουδίνη (rtM204I/V +/- rtL180M). Μόνο πέντε ασθενείς είχαν μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στο adefovir κατά την έναρξη. Εκατόν σαράντα ένα και 139 ενήλικα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε ένα σκέλος θεραπείας tenofovir disoproxil και emtricitabine συν tenofovir disoproxil, αντίστοιχα. Τα δημογραφικά δεδομένα κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας: Κατά την έναρξη, 52,5% των ατόμων ήταν ΗΒεΑg αρνητικά, 47,5% ήταν ΗΒεΑg θετικά, το μέσο επίπεδο HBV DNA ήταν 6,5 log₁₀ αντίγραφα/ml, και η μέση ALT ήταν 79 U/l, αντίστοιχα.

Μετά από 240 εβδομάδες θεραπείας, 117 από 141 άτομα (83%) που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml, και 51 από 79 άτομα (65%) είχαν ομαλοποίηση της ALT. Μετά από 240 εβδομάδες θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil, 115 από 139 άτομα (83%) είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml, και 59 από 83 άτομα (71%) είχαν ομαλοποίηση της ALT. Μεταξύ των ΗΒεΑg θετικών ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil, 16 από 65 άτομα (25%) εμφάνισαν ΗΒεΑg αρνητικοποίηση, και 8 από 65 άτομα (12%) εμφάνισαν αντι-ΗΒε ορομετατροπή μέχρι την 240^η εβδομάδα. Στα ΗΒεΑg θετικά άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε emtricitabine συν tenofovir disoproxil, 13 από 68 άτομα (19%) εμφάνισαν ΗΒεΑg αρνητικοποίηση, και 7 από 68 άτομα (10%) εμφάνισαν αντι-ΗΒε ορομετατροπή μέχρι την 240^η εβδομάδα. Δύο άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil εμφάνισαν ΗΒsΑg αρνητικοποίηση μέχρι την 240^η εβδομάδα, αλλά όχι ορομετατροπή σε αντι-ΗΒs. Πέντε άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε emtricitabine συν tenofovir disoproxil εμφάνισαν ΗΒsΑg αρνητικοποίηση, με 2 από αυτά τα 5 άτομα να εμφανίζουν ορομετατροπή σε αντι-ΗΒs.

Κλινική αντοχή

Τετρακόσιοι είκοσι έξι ΗΒεΑg αρνητικοί (GS-US-174-0102, n = 250) και ΗΒεΑg θετικοί (GS-US-174-0103, n = 176) ασθενείς αρχικά τυχαιοποιημένοι σε διπλή τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil και οι οποίοι μετά άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil αξιολογήθηκαν για γονοτυπικές μεταβολές στην HBV πολυμεράση κατά την έναρξη. Γονοτυπικές αξιολογήσεις που διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η (n = 39), την 96^η (n = 24), την 144^η (n = 6), την 192^η (n = 5), την 240^η (n = 4), την 288^η (n = 6) και την 384^η εβδομάδα (n = 2) μονοθεραπείας με tenofovir disoproxil έδειξαν ότι δεν αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Διακόσιοι δέκα πέντε ΗΒεΑg αρνητικοί (GS-US-174-0102, n = 125) και ΗΒεΑg θετικοί (GS-US-174-0103, n = 90) ασθενείς αρχικά τυχαιοποιημένοι σε διπλή τυφλή θεραπεία με adefovir dipiroxil και οι οποίοι μετά άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil αξιολογήθηκαν για γονοτυπικές μεταβολές στην HBV πολυμεράση κατά την έναρξη. Γονοτυπικές αξιολογήσεις που διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η (n = 16), την 96^η (n = 5), την 144^η (n = 1), την 192^η (n = 2), την 240^η (n = 1), την 288^η (n = 1) και την 384^η εβδομάδα (n = 2) μονοθεραπείας με tenofovir disoproxil έδειξαν ότι δεν αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Στη μελέτη GS-US-174-0108, 45 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 9 ασθενών με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη ή/και στο adefovir dipiroxil κατά την έναρξη) έλαβαν tenofovir disoproxil για έως 168 εβδομάδες. Ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία ήταν διαθέσιμα για 6 από 8 ασθενείς με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml την 48^η εβδομάδα. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil. Γονοτυπική ανάλυση πραγματοποιήθηκε για 5 άτομα στο σκέλος του tenofovir disoproxil μετά την 48^η εβδομάδα. Δεν εντοπίστηκαν σε κανένα άτομο υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Στη μελέτη GS-US-174-0121, 141 ασθενείς με υποκαταστάσεις αντοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη έλαβαν tenofovir disoproxil για έως 240 εβδομάδες. Συσσωρευτικά, υπήρξαν 4 ασθενείς οι

οποίοι εμφάνισαν αιμικό επεισόδιο (HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml) στο τελευταίο χρονικό σημείο της αγωγής τους με tenofovir disoproxil. Μεταξύ αυτών, δεδομένα ακολουθίας από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία ήταν διαθέσιμα για 2 από τους 4 ασθενείς. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Σε μια παιδιατρική μελέτη (GS-US-174-0115), 52 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 6 ασθενών με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη) αρχικά έλαβαν τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil για έως 72 εβδομάδες και στη συνέχεια 51/52 ασθενείς άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Γονοτυπικές αξιολογήσεις διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς εντός της ομάδας αυτής με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η εβδομάδα (n = 6), κατά την 72^η εβδομάδα (n = 5), κατά την 96^η εβδομάδα (n = 4), κατά την 144^η εβδομάδα (n = 2) και κατά την 192^η εβδομάδα (n = 3). Πενήντα τέσσερις ασθενείς (μεταξύ των οποίων 2 ασθενείς με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη) αρχικά έλαβαν τυφλή θεραπεία με εικονικό φάρμακο για 72 εβδομάδες και 52/54 ασθενείς ακολούθησαν με tenofovir disoproxil (ομάδα PLB-tenofovir disoproxil). Γονοτυπικές αξιολογήσεις διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς εντός της ομάδας αυτής με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 96^η εβδομάδα (n = 17), κατά την 144^η εβδομάδα (n = 7) και κατά την 192^η εβδομάδα (n = 8). Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Σε μία παιδιατρική μελέτη (GS-US-174-0144), τα ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία από ασθενείς που έλαβαν τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν διαθέσιμα για 9 από 10 ασθενείς την εβδομάδα 48 με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml στο πλάσμα. Τα ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία από ασθενείς που άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil από τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF) ή από εικονικό φάρμακο (ομάδα PLB-TDF) μετά από τουλάχιστον 48 εβδομάδες τυφλής θεραπείας ήταν διαθέσιμα για 12 από 16 ασθενείς την εβδομάδα 96, 4 από 6 ασθενείς την εβδομάδα 144 και 4 από 4 ασθενείς την εβδομάδα 192 με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml στο πλάσμα. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με αντοχή στο tenofovir disoproxil έως τις εβδομάδες 48, 96, 144 ή 192.

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1: Στη μελέτη GS-US-104-0321, 87 ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 και είχαν δεχθεί αγωγή στο παρελθόν έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 45) ή εικονικό φάρμακο (n = 42) σε συνδυασμό με μια βελτιστοποιημένη βασική θεραπεία (OBR) για 48 εβδομάδες. Λόγω των περιορισμών της μελέτης, δεν καταδείχθηκε όφελος του tenofovir disoproxil έναντι του εικονικού φαρμάκου με βάση τα επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την 24^η εβδομάδα. Ωστόσο, αναμένεται όφελος για τον έφηβο πληθυσμό με βάση την παρέκταση δεδομένων των ενηλίκων και συγκριτικών φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ή εικονικό φάρμακο, η μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,004 και -0,809, ενώ η μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z ήταν -0,866 και -0,584, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μέσες μεταβολές κατά την 48^η εβδομάδα (τέλος της διπλής τυφλής φάσης) ήταν -0,215 και -0,165 στη βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και -0,254 και -0,179 στην ολοσωματική βαθμολογία BMD Z για τις ομάδες tenofovir disoproxil και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το μέσο ποσοστό ενίσχυσης της ΟΠ ήταν μικρότερο στην ομάδα του tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Κατά την 48^η εβδομάδα, έξι έφηβοι στην ομάδα του tenofovir disoproxil και ένας έφηβος στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν σημαντική απώλεια ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (καθοριζόμενη ως απώλεια > 4%). Μεταξύ 28 ασθενών που έλαβαν 96 εβδομάδες θεραπείας με tenofovir disoproxil, οι βαθμολογίες BMD Z μειώθηκαν κατά -0,341 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και -0,458 για ολόκληρο το σώμα.

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 97 ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί αγωγή στο παρελθόν, ηλικίας 2 έως < 12 ετών, με σταθερή ιολογική καταστολή με αγωγές που περιείχαν σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη τυχαιοποιήθηκαν είτε για αντικατάσταση της σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης με tenofovir disoproxil (n = 48) είτε για συνέχιση της αρχικής τους αγωγής (n = 49) για 48 εβδομάδες. Κατά την 48^η εβδομάδα, 83% των ασθενών στην θεραπεία με tenofovir disoproxil και 92% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml. Η διαφορά στην αναλογία των ασθενών που διατήρησαν < 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η εβδομάδα επηρεάστηκε κυρίως από τον υψηλότερο αριθμό των διακοπών στην ομάδα με tenofovir disoproxil. Όταν αποκλείστηκαν τα ελλιπή δεδομένα, 91% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 94% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η εβδομάδα.

Μειώσεις της ΟΠ έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ή με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη, η μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,034 και -0,498, ενώ η μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z ήταν -0,471 και -0,386, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μέσες μεταβολές κατά την 48^η εβδομάδα (τέλος της τυχαιοποιημένης φάσης) ήταν 0,032 και 0,087 στη βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και -0,184 και -0,027 στην ολοσωματική βαθμολογία BMD Z για τις ομάδες tenofovir disoproxil και σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης, αντίστοιχα. Το μέσο ποσοστό ενίσχυσης της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά την 48^η εβδομάδα ήταν παρόμοιο μεταξύ της ομάδας θεραπείας με tenofovir disoproxil και της ομάδας θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη. Η ολοσωματική ενίσχυση της οστικής πυκνότητας ήταν μικρότερη στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη. Ένα άτομο που έλαβε αγωγή με tenofovir disoproxil παρουσίασε σημαντική (> 4%) απώλεια της ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και κανένα άτομο που έλαβε αγωγή με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη δεν παρουσίασε σημαντική απώλεια κατά την 48^η εβδομάδα. Οι βαθμολογίες BMD Z μειώθηκαν κατά -0,012 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και κατά -0,338 για ολόκληρο το σώμα στα 64 άτομα που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil για 96 εβδομάδες. Οι βαθμολογίες BMD Z δεν προσαρμόστηκαν για ύψος και βάρος.

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 8 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς (9,0%) που εκτέθηκαν στο tenofovir disoproxil διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πέντε ασθενείς (5,6%) είχαν εργαστηριακά ευρήματα που ήταν κλινικά συμβατά με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, 4 εκ των οποίων διέκοψαν τη θεραπεία με το tenofovir disoproxil (διάμεση έκθεση στο tenofovir disoproxil 331 εβδομάδες).

Χρόνια ηπατίτιδα Β: Στη μελέτη GS-US-174-0115, 106 HBeAg αρνητικοί και HBeAg θετικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με χρόνια λοίμωξη από τον ιό HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ αντίγραφα/ml, υψηλά επίπεδα ALT στον ορό ($\geq 2 \times$ ΑΦΟ) ή ιστορικό υψηλών επιπέδων ALT στον ορό κατά τους τελευταίους 24 μήνες] έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) ή εικονικό φάρμακο (n = 54) για 72 εβδομάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με tenofovir disoproxil, αλλά μπορούσαν να έχουν λάβει θεραπείες με βάση την ιντερφερόνη (> 6 μήνες πριν από τη διαλογή) ή οποιαδήποτε άλλη από του στόματος θεραπεία κατά του HBV με νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια που δεν περιείχε tenofovir disoproxil (> 16 εβδομάδες πριν από τη διαλογή). Κατά την 72^η εβδομάδα, συνολικά 88% (46/52) των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 0% (0/54) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml. Εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό (26/35) των ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν ομαλοποιημένη ALT κατά την 72^η εβδομάδα σε σύγκριση με 31% (13/42) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με το tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσ(τ)ίδια ασθενείς (n = 20) και στους ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια (n = 32), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με αντοχή στη λαμβουδίνη (n = 6). Εννενήντα πέντε τοις εκατό των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσ(τ)ίδια ασθενών, 84% των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια και 83% των ασθενών με αντοχή στη λαμβουδίνη πέτυχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 72^η εβδομάδα. Τριάντα ένας από τους 32 ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη. Κατά την 72^η εβδομάδα, 96% (27/28) των

ανοσολογικά ενεργών ασθενών (HBV DNA $\geq 10^5$ αντίγραφα/ml, ALT στον ορό $> 1,5 \times \text{ΑΦΟ}$) στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 0% (0/32) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml. Εβδομήντα πέντε τοις εκατό (21/28) των ανοσολογικά ενεργών ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν φυσιολογική ALT κατά την 72^η εβδομάδα σε σύγκριση με 34% (11/32) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μετά από 72 εβδομάδες τυφλής τυχαιοποιημένης θεραπείας, κάθε ασθενής μπορούσε να αλλάξει σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil έως την 192^η εβδομάδα. Μετά την 72^η εβδομάδα, διατηρήθηκε η ιολογική καταστολή για όσους ασθενείς ελάμβαναν διπλή τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ακολουθούμενη από θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): 86,5% (45/52) των ασθενών στην ομάδα tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 192^η εβδομάδα. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά την περίοδο της διπλής τυφλής θεραπείας, η αναλογία ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml αυξήθηκε δραματικά μετά την έναρξη θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα PLB-tenofovir disoproxil): 74,1% (40/54) των ασθενών στην ομάδα PLB-tenofovir disoproxil είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 192^η εβδομάδα. Η αναλογία ασθενών με ομαλοποιημένη ALT κατά την 192^η εβδομάδα στην ομάδα tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil ήταν 75,8% (25/33) μεταξύ όσων ήταν HBeAg θετικοί κατά την έναρξη και 100,0% (2 από 2 ασθενείς) μεταξύ όσων ήταν HBeAg αρνητικοί κατά την έναρξη. Παρόμοια ποσοστά ασθενών στις ομάδες tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil και PLB-tenofovir disoproxil (37,5% και 41,7% αντίστοιχα) παρουσίασαν ορομετατροπή σε αντι-HBe έως την 192^η εβδομάδα.

Τα δεδομένα οστικής πυκνότητας (ΟΠ) από τη μελέτη GS-US-174-0115 συνοψίζονται στον Πίνακα 8:

Πίνακας 8: Αξιολόγηση οστικής πυκνότητας κατά την έναρξη, την 72^η και την 192^η εβδομάδα

	Έναρξη		Εβδομάδα 72		Εβδομάδα 192	
	Tenofovir disoproxil-Tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-Tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-Tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) ^α	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Αλλαγή μέσης βαθμολογίας BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) από την έναρξη ^α	ΔΕ	ΔΕ	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z (SD) ^α	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Αλλαγή μέσης ολοσωματικής βαθμολογίας BMD Z (SD) από την έναρξη ^α	ΔΕ	ΔΕ	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Τουλάχιστον 6% μείωση BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ^β	ΔΕ	ΔΕ	1,9% (1 ασθενής)	0%	3,8% (2 ασθενείς)	3,7% (2 ασθενείς)
Τουλάχιστον 6% μείωση ολοσωματικής BMD ^β	ΔΕ	ΔΕ	0%	0%	0%	1,9% (1 ασθενής)

	Έναρξη		Εβδομάδα 72		Εβδομάδα 192	
	Tenofovir disoproxil-Tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-Tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-Tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Μέση % αύξηση BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης	ΔΕ	ΔΕ	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Μέση % αύξηση ολοσωματικής BMD	ΔΕ	ΔΕ	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

ΔΕ = Δεν εφαρμόζεται

^a Βαθμολογίες BMD Z μη προσαρμοσμένες για ύψος και βάρος

^β Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας έως την 72η εβδομάδα

Στη μελέτη GS-US-174-0144, 89 HBeAg-αρνητικοί και -θετικοί ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών με χρόνια ηπατίτιδα Β έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg έως τη μέγιστη δόση των 245 mg (n=60) ή εικονικό φάρμακο (n=29) μια φορά την ημέρα για 48 εβδομάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με tenofovir disoproxil, με HBV DNA >10⁵ αντίγραφα/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) και ALT >1,5 × το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ΑΦΟ) κατά τη διαλογή. Κατά την 48η εβδομάδα, συνολικά 77% (46/60) των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 7% (2/29) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV-DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml). Εξήντα έξι τοις εκατό (38 από 58) των ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν ομαλοποιημένη ALT κατά την 48η εβδομάδα σε σύγκριση με 15% (4 από 27) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Είκοσι πέντε τοις εκατό (14 από 56) των ασθενών στην ομάδα με tenofovir disoproxil και 24% (7 από 29) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου πέτυχαν HBeAg ορομετατροπή στην Εβδομάδα 48.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους πρωτοθεραπευόμενους και προθεραπευμένους ασθενείς με 76% (38/50) των πρωτοθεραπευόμενων και 80% (8/10) των προθεραπευμένων ασθενών να επιτυγχάνουν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν, επίσης, παρόμοια στους ασθενείς που ήταν HBeAg-αρνητικοί συγκριτικά με τους ασθενείς που ήταν HBeAg-θετικοί κατά την έναρξη με 77% (43/56) των HBeAg-θετικών και 75,0% (3/4) των HBeAg-αρνητικών ασθενών να επιτυγχάνει HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48. Η κατανομή των HBV γονοτύπων κατά την έναρξη ήταν παρόμοια ανάμεσα τις ομάδες TDF και εικονικού φαρμάκου. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν γονοτύπου είτε C (43,8%) είτε D (41,6%) με μικρότερη και παρόμοια συχνότητα γονοτύπων A και B (6,7% έκαστο). Μόνο 1 ασθενής που τυχαιοποιήθηκε στην ομάδα TDF ήταν γονοτύπου E στην έναρξη. Γενικά, οι ανταποκρίσεις στη θεραπεία στο tenofovir disoproxil ήταν παρόμοιες για τους γονοτύπους A, B, C και E [75-100% των ασθενών πέτυχε HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48] με μικρότερο ποσοστό ανταπόκρισης στους ασθενείς με λοίμωξη γονοτύπου D (55%).

Μετά από τουλάχιστον 48 εβδομάδες τυφλής τυχαιοποιημένης θεραπείας, κάθε ασθενής μπορούσε να αλλάξει σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil έως την εβδομάδα 192. Μετά την εβδομάδα 48, η ιολογική καταστολή διατηρήθηκε για όσους ασθενείς ελάμβαναν διπλά τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ακολουθούμενη από θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF): 83,3% (50/60) των ασθενών στην ομάδα TDF-TDF είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) την εβδομάδα 192. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά την περίοδο της διπλά τυφλής θεραπείας, η αναλογία ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml αυξήθηκε σημαντικά μετά τη λήψη θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με TDF (ομάδα PLB-TDF): 62,1% (18/29) των ασθενών στην ομάδα PLB-TDF είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 192. Η αναλογία ασθενών με ομαλοποιημένη ALT κατά την εβδομάδα 192 στις ομάδες TDF-TDF και PLB-TDF ήταν 79,3% και 59,3%, αντίστοιχα (βάσει των κριτηρίων του κεντρικού εργαστηρίου). Παρόμοια ποσοστά ασθενών στις ομάδες TDF-TDF και PLB-TDF (33,9% και 34,5%, αντίστοιχα) παρουσίασαν HBeAg ορομετατροπή έως την εβδομάδα 192. Κανένας ασθενής σε καμία ομάδα θεραπείας δεν είχε παρουσιάσει HBsAg ορομετατροπή την εβδομάδα 192. Τα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία με tenofovir disoproxil την εβδομάδα 192

διατηρήθηκαν για όλους τους γονότυπους A, B και C (80-100%) στην ομάδα TDF-TDF. Την εβδομάδα 192, εξακολουθεί να παρατηρείται χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης στους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου D (77%), αλλά με βελτίωση σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της εβδομάδας 48 (55%).

Τα δεδομένα οστικής πυκνότητας (ΟΠ) από τη μελέτη GS-US-174 0144 συνοψίζονται στον Πίνακα 9:

Πίνακας 9: Αξιολόγηση οστικής πυκνότητας κατά την έναρξη, στην Εβδομάδα 48 και στην Εβδομάδα 192

	Έναρξη		Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD)	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Αλλαγή μέσης βαθμολογίας BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) από την έναρξη	ΔΕ	ΔΕ	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z (SD)	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Αλλαγή μέσης ολοσωματικής βαθμολογίας BMD Z (SD) από την έναρξη	ΔΕ	ΔΕ	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Συγκεντρωτική συχνότητα εμφάνισης μείωσης $\geq 4\%$ από την έναρξη στη BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ^a	ΔΕ	ΔΕ	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Συγκεντρωτική συχνότητα εμφάνισης μείωσης $\geq 4\%$ από την έναρξη στην ολοσωματική BMD ^a	ΔΕ	ΔΕ	6,7%	0%	6,7%	0%
Μέση % αύξηση BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης	ΔΕ	ΔΕ	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Μέση % αύξηση ολοσωματικής BMD	ΔΕ	ΔΕ	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

ΔΕ = Δεν εφαρμόζεται

^a Κανένας επιπλέον ασθενής δεν είχε μείωση $\geq 4\%$ στη BMD πέραν της εβδομάδας 48.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Viread σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού

πληθυσμού στη λοίμωξη από τον ιό HIV και στη χρόνια ηπατίτιδα Β (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το tenofovir disoproxil είναι ένα υδατοδιαλυτό εστερικό προφάρμακο το οποίο μετατρέπεται ταχέως *in vivo* σε tenofovir και φορμαλδεΐδη.

Το tenofovir μετατρέπεται ενδοκυτταρικά σε tenofovir monophosphate και στη δραστική ουσία το tenofovir diphosphate.

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση του tenofovir disoproxil από του στόματος σε ασθενείς με HIV, το tenofovir disoproxil απορροφάται γρήγορα και μετατρέπεται σε tenofovir. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων tenofovir disoproxil μαζί με γεύμα σε ασθενείς με HIV είχε ως αποτέλεσμα μέσες τιμές (% CV) tenofovir C_{max} , AUC και C_{min} 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml και 64,4 (39,4%) ng/ml αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του tenofovir παρατηρούνται στον ορό μέσα σε μια ώρα από τη λήψη του φαρμάκου από ασθενείς σε νηστεία και μέσα σε δυο ώρες όταν λαμβάνεται με την τροφή. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του tenofovir από το tenofovir disoproxil σε ασθενείς σε νηστεία ήταν περίπου 25%. Η χορήγηση του tenofovir disoproxil μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά επαύξησε την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα, αυξάνοντας την AUC του tenofovir κατά 40% περίπου και τη C_{max} κατά 14% περίπου. Μετά την πρώτη δόση tenofovir disoproxil σε ασθενείς μετά από γεύμα, η μέση C_{max} στον ορό κυμαινόταν από 213 έως 375 ng/ml. Εν τούτοις, η χορήγηση του tenofovir disoproxil με ελαφρύ γεύμα δεν επέδρασε σημαντικά στη φαρμακοκινητική του tenofovir.

Κατανομή

Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης ο όγκος κατανομής του tenofovir σε σταθερή κατάσταση υπολογίστηκε περίπου στα 800 ml/kg. Μετά τη χορήγηση tenofovir disoproxil από του στόματος το tenofovir κατανέμεται στους περισσότερους ιστούς, με υψηλότερες συγκεντρώσεις στους νεφρούς, το ήπαρ και το περιεχόμενο των εντέρων (προκλινικές μελέτες). Η *in vitro* πρωτεϊνική δέσμευση του tenofovir σε πρωτεΐνες του πλάσματος ή του ορού ήταν μικρότερη από 0,7 και 7,2% αντίστοιχα, στο εύρος συγκεντρώσεων του tenofovir από 0,01 έως 25 μg/ml.

Βιομετασχηματισμός

Σε μελέτες *in vitro* διαπιστώθηκε ότι ούτε το tenofovir disoproxil ούτε το tenofovir αποτελούν υπόστρωμα των ενζύμων CYP450. Ακόμα, σε σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις (περίπου 300 φορές) από αυτές που έχουν παρατηρηθεί *in vivo*, το tenofovir δεν ανέστειλε *in vitro* το μεταβολισμό φαρμάκων που επιτελεί οποιαδήποτε από τις κυριότερες ισομορφές του ανθρώπινου CYP450 οι οποίες συμμετέχουν στο βιομετασχηματισμό των φαρμάκων (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ή CYP1A1/2). Το tenofovir disoproxil, σε συγκέντρωση 100 μmol/l δεν είχε καμία επίδραση σε οποιαδήποτε από τις ισομορφές του CYP450, εκτός από το CYP1A1/2, όπου παρατηρήθηκε μια μικρή (6%) αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στο μεταβολισμό του υποστρώματος του CYP1A1/2. Βάσει αυτών των δεδομένων, η πιθανότητα εκδήλωσης κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων που να περιλαμβάνουν το tenofovir disoproxil και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP450 είναι μικρή.

Αποβολή

Το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών μέσω διήθησης και ενός ενεργού συστήματος σωληναριακής μεταφοράς με περίπου 70-80% της δόσης να απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης. Η συνολική κάθαρση υπολογίζεται να είναι περίπου 230 ml/h/kg (περίπου 300 ml/min). Η νεφρική κάθαρση έχει υπολογισθεί περίπου στα 160 ml/h/kg (περίπου 210 ml/min), που είναι πέραν του ρυθμού πειραματικής διήθησης. Αυτό υποδεικνύει ότι η ενεργός σωληναριακή απέκκριση αποτελεί σημαντικό μέρος της απέκκρισης του tenofovir. Κατόπιν χορήγησης από το στόμα η τελική ημίσεια ζωή του tenofovir είναι κάπου 12 έως 18 ώρες.

Οι μελέτες κατέδειξαν ότι η οδός της ενεργού σωληναριακής απέκκρισης του tenofovir εισρρέει στο εγγύς σωληναριακό κύτταρο μέσω των μεταφορέων *human organic anion transporters* (hOAT) 1 και 3 και εκκρέει στα ούρα μέσω της πολυανθεκτικής σε φάρμακα πρωτεΐνης MRP 4.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική του tenofovir ήταν ανεξάρτητη της δόσης του tenofovir disoproxil, στο δοσολογικό εύρος από 75 έως 600 mg και δεν επηρεάστηκε από την επανάληψη των δόσεων σε οποιοδήποτε δοσολογικό επίπεδο.

Ηλικία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σε ηλικιωμένους (ηλικίας πάνω από 65 ετών).

Φύλο

Περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του tenofovir στις γυναίκες δεν υποδεικνύουν σημαντικές επιδράσεις ως προς το φύλο.

Εθνικότητα

Δεν έχουν μελετηθεί οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες συγκεκριμένα σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σταθερής κατάστασης του tenofovir αξιολογήθηκαν σε 8 εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 με σωματικό βάρος ≥ 35 kg. Η μέση (\pm SD) C_{max} και AUC_{tau} είναι $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ και $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, αντίστοιχα. Η έκθεση στο tenofovir που επετεύχθη στους εφήβους ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg ήταν παρόμοια με την έκθεση που επετεύχθη στους ενήλικες που λάμβαναν εφάπαξ ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg.

Χρόνια ηπατίτιδα B: Η σταθερής κατάστασης έκθεση στο tenofovir στους εφήβους ασθενείς που είχαν μολυνθεί με HBV (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) που ελάμβαναν από του στόματος μια ημερήσια δόση tenofovir disoproxil 245 mg ήταν παρόμοια με την έκθεση που επετεύχθη στους ενήλικες που ελάμβαναν εφάπαξ ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg.

Η έκθεση στο tenofovir σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HBV ηλικίας 2 έως <12 ετών και λαμβάνουν από του στόματος ημερήσια δόση tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg σωματικού βάρους (δισκίο ή κοκκία) μέχρι τη μέγιστη δόση των 245 mg ήταν παρόμοια με τις εκθέσεις που επιτεύχθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 ηλικίας 2 έως <12 ετών και έχουν λάβει δόση tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg μία φορά την ημέρα έως τη μέγιστη δόση του tenofovir disoproxil 245 mg.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με tenofovir disoproxil 245 mg δισκία σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή με νεφρική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tenofovir καθορίστηκαν μετά την χορήγηση μίας δόσης tenofovir disoproxil 245 mg σε 40 ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν μολυνθεί με HIV ή HBV και εμφανίζουν ποικίλου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία που καθορίστηκε σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης κατά την έναρξη ($CrCl$) (φυσιολογική νεφρική λειτουργία όταν $CrCl > 80$ ml/min, ήπια με $CrCl=50-79$ ml/min, μέτρια με $CrCl=30-49$ ml/min και σοβαρή με $CrCl=10-29$ ml/min). Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή μέση έκθεση σε tenofovir \pm σταθερά απόκλιση, αυξήθηκε από 2.185 (12%) ng·h/ml σε άτομα με $CrCl > 80$ ml/min σε αντίστοιχα 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng h/ml και 15.985 (45%) ng·h/ml σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι δοσολογικές οδηγίες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, με αύξηση του δοσολογικού μεσοδιαστήματος, αναμένεται να έχουν αποτέλεσμα υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος και χαμηλότερα C_{min} επίπεδα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η κλινική σημασία των ανωτέρω είναι άγνωστη.

Σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (NNTΣ) ($\text{CrCl} < 10 \text{ ml/min}$) που έχουν ανάγκη αιμοκάθαρσης, μεταξύ των συνεδριών οι συγκεντρώσεις του tenofovir αυξήθηκαν σημαντικά εντός 48 ωρών, επιτυγχάνοντας μία μέση C_{max} της τάξης του $1.032 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ και μέση $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ της τάξης του $42.857 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$.

Συνιστάται το δοσολογικό μεσοδιάστημα για το tenofovir disoproxil 245 mg να διαφοροποιείται σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $< 50 \text{ ml/min}$ ή σε ασθενείς που ήδη έχουν NNTΣ και έχουν ανάγκη αιμοκάθαρσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική του tenofovir σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $< 10 \text{ ml/min}$ και σε ασθενείς με NNTΣ που αντιμετωπίζεται με περιτοναϊκή ή άλλες μορφές διάλυσης δεν έχει μελετηθεί.

Η φαρμακοκινητική του tenofovir σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για να γίνουν δοσολογικές συστάσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες ασθενείς με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, οι οποίοι δεν είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV ή HBV χορηγήθηκε μονήρης δόση 245 mg tenofovir disoproxil σύμφωνα με την κατάταξη Child-Pugh-Turcotte (CPT). Η φαρμακοκινητική του tenofovir δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, υποδεικνύοντας ότι, στα άτομα αυτά δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Οι μέσες τιμές (%CV) C_{max} και $\text{AUC}_{0-\infty}$ του tenofovir ήταν 223 (34,8%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ και 2.050 (50,8%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ αντίστοιχα, σε φυσιολογικά άτομα σε σύγκριση με τις τιμές 289 (46,0%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ και 2.310 (43,5%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 305 (24,8%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ και 2.740 (44,0%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ενδο-κυτταρικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε μη πολλαπλασιαζόμενα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) η ημίσεια ζωή του tenofovir diphosphate ανευρέθηκε περίπου στις 50 ώρες, ενώ η ημίσεια ζωή σε PBMCs τα οποία είχαν υποστεί διέγερση με φυτοαιμοσυγκολλητίνη ανευρέθηκε περίπου στις 10 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πιθήκους σε επίπεδα έκθεσης μεγαλύτερα από ή ίσα με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, συμπεριλαμβάνουν νεφρική και οστική τοξικότητα και μια ελάττωση στη συγκέντρωση φωσφόρου ορού. Η οστική τοξικότητα διαγνώστηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και ελάττωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) (αρουραίοι και σκύλοι). Η οστική τοξικότητα σε νεαρούς ενήλικες αρουραίους και σκύλους παρουσιάστηκε σε εκθέσεις ≥ 5 φορές την έκθεση σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς. Οστική τοξικότητα παρουσιάστηκε σε νεαρούς μολυσμένους πιθήκους σε πολύ υψηλές εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση (≥ 40 φορές την έκθεση σε ασθενείς). Τα ευρήματα των μελετών στους αρουραίους και τους πιθήκους έδειξαν φαρμακοεξαρτώμενη ελάττωση της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου, με πιθανή δευτερογενή μείωση της ΟΠ.

Μελέτες γονοτοξικότητας κατέδειξαν θετικά αποτελέσματα στην *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος ποντικού, αμφίβολα αποτελέσματα σε ένα από τα στελέχη που χρησιμοποιήθηκαν στο τεστ Ames και ήπια θετικά αποτελέσματα στη δοκιμασία UDS σε πρωτογενή ηπατοκύτταρα αρουραίου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού οστών ποντικού.

Μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς έδειξαν μόνο χαμηλή συχνότητα εμφάνισης όγκων του δωδεκαδακτύλου σε υπερβολικά υψηλή δόση σε ποντικούς. Αυτοί οι όγκοι δεν φαίνεται να σχετίζονται με ανθρώπους.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές

παραμέτρους. Ωστόσο, το tenofovir disoproxil μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε περι- και μεταγεννητικές μελέτες τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Η δραστική ουσία tenofovir disoproxil και τα κύρια προϊόντα μετασχηματισμού της είναι ανθεκτικά στο περιβάλλον.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Croscarmellose sodium

Μονοϋδρική λακτόζη

Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Άμυλο προζελατινοποιημένο

Επικάλυψη με υμένιο

Τριοξική γλυκερόλη (E1518)

Υπρομελλόζη (E464)

Indigo carmine aluminium lake (E132)

Μονοϋδρική λακτόζη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πάμα ασφαλείας για παιδιά φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο, που περιέχουν 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/200/001
EU/1/01/200/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 5 Φεβρουαρίου 2002
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Δεκεμβρίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viread 33 mg/g κόκκοι

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δοσιμετρικό κοχλίδιο παρέχει ένα γραμμάριο κόκκων που περιέχει 33 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Ένα γραμμάριο κόκκων περιέχει 622 mg μαννιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόκκοι.

Λευκοί, με συγκαλυμμένη γεύση, επικαλυμμένοι κόκκοι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Λοίμωξη από τον ιό HIV-1

Οι Viread 33 mg/g κόκκοι ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας από 2 έως < 6 ετών, και άνω των 6 ετών, για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη δοσολογία σε στερεή μορφή, με αντοχή σε NRTI ή τοξικότητες που αποκλείουν τη χρήση παραγόντων πρώτης γραμμής.

Οι Viread 33 mg/g κόκκοι ενδείκνυνται επίσης σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία των ενηλίκων που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη δοσολογία σε στερεή μορφή.

Στους ενήλικες, η απόδειξη των θετικών επιδράσεων του Viread στη λοίμωξη από τον ιό HIV-1 βασίζεται στα αποτελέσματα μίας μελέτης σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με υψηλό ιικό φορτίο (> 100.000 αντίγραφα/ml) και μελέτες στις οποίες το Viread προστέθηκε στη σταθερή βασική θεραπεία (κυρίως τριπλό θεραπευτικό σχήμα) σε ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί-αντιρετροϊκή αγωγή και παρουσίαζαν πρόωμη ιολογική αποτυχία (< 10.000 αντίγραφα/ml, με την πλειονότητα των ασθενών να έχουν < 5.000 αντίγραφα/ml).

Η επιλογή του Viread για τη αγωγή ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 οι οποίοι έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία πρέπει να βασίζεται στην ατομική δοκιμή αντοχής ή/και στο ιστορικό θεραπείας κάθε ασθενούς.

Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B

Οι Viread 33 mg/g κόκκοι ενδείκνυνται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B σε ενήλικες για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη δοσολογία σε στερεή μορφή με:

- αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, με ένδειξη ενεργού ιικής αντιγραφής, επίμονα υψηλά επίπεδα αλανίνης αμινοτρανσφεράσης (ALT) στον ορό και ιστολογική ένδειξη ενεργού φλεγμονής ή/και ίνωσης (βλ. παράγραφο 5.1).

- ένδειξη ιού της ηπατίτιδας B με ανοχή στη λαμβουδίνη (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).
- μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

Οι Viread 33 mg/g κόκκοι ενδείκνυνται επίσης για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη δοσολογία σε στερεή μορφή με:

- αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και ένδειξη ανοσολογικής ενεργού νόσου δηλ. ενεργού ιικής αντιγραφής και επίμονα υψηλά επίπεδα ALT στον ορό, ή ιστολογικές ενδείξεις μέτριας έως σοβαρής φλεγμονής και/ή ίνωσης. Αναφορικά με την απόφαση έναρξης της θεραπείας στους παιδιατρικούς ασθενείς, βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή πρέπει να χορηγηθεί από γιατρό εξειδικευμένο στη θεραπεία HIV λοιμώξεων ή/και στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B.

Δοσολογία

HIV-1 και χρόνια ηπατίτιδα B

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 έως < 18 ετών και που ζυγίζουν ≥ 35 kg:

Η συνιστώμενη δόση του Viread για τη θεραπεία HIV ή για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B είναι 245 mg, που ισοδυναμεί με 7,5 δοσιμετρικά κοχλιάρια κόκκων, μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενα από του στόματος μαζί με την τροφή.

Το Viread είναι επίσης διαθέσιμο ως 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV 1 και της χρόνιας ηπατίτιδας B στους ενήλικες και στους εφήβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών και που ζυγίζουν ≥ 35 kg.

Παιδιά ηλικίας 2 έως < 12 ετών:

Η συνιστώμενη δόση είναι 6,5 mg tenofovir disoproxil ανά κιλό σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα λαμβανόμενα μαζί με την τροφή. Ανατρέξτε στον Πίνακα 1.

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα κλινικά δεδομένα για τη δόση των 6,5 mg/kg κόκκων. Συνεπώς, απαιτείται στενή παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

Πίνακας 1: Δοσολογία για παιδιά ηλικίας 2 έως < 12 ετών

Σωματικό βάρος (kg)	Μία φορά την ημέρα Δοσιμετρικά κοχλιάρια κόκκων	Συνολική δόση (mg) tenofovir disoproxil
10 έως < 12	2	65
12 έως < 14	2,5	82
14 έως < 17	3	98
17 έως < 19	3,5	114
19 έως < 22	4	131
22 έως < 24	4,5	147
24 έως < 27	5	163
27 έως < 29	5,5	180
29 έως < 32	6	196
32 έως < 34	6,5	212
34 έως < 35	7	229
≥ 35	7,5	245

Το Viread είναι επίσης διαθέσιμο ως 123 mg, 163 mg, 204 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας

6 έως < 12 ετών, που ζυγίζουν ≥ 17 και < 35 kg για τους οποίους είναι κατάλληλη δοσολογία σε στερεή μορφή. Παρακαλούμε ανατρέξτε στις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η απόφαση για τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών (εφήβων και παιδιών) θα πρέπει να βασίζεται στην προσεκτική εξέταση των εξατομικευμένων αναγκών του ασθενούς και με αναφορά στις τρέχουσες παιδιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της τιμής των αρχικών ιστολογικών πληροφοριών. Τα οφέλη της μακροχρόνιας ιολογικής καταστολής με τη συνέχιση της θεραπείας πρέπει να σταθμίζονται έναντι του κινδύνου της παρατεταμένης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης ανθεκτικού ιού ηπατίτιδας Β και της αβεβαιότητας σχετικά με τον μακροχρόνιο αντίκτυπο της οστικής και νεφρικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ALT ορού θα πρέπει να είναι σταθερά αυξημένη για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο λόγω HBeAg θετικής χρόνιας ηπατίτιδας Β, και για τουλάχιστον 12 μήνες στους ασθενείς με HBeAg αρνητική νόσο.

Διάρκεια της θεραπείας σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας είναι άγνωστη. Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να εξεταστεί ως εξής:

- Σε HBeAg θετικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 12 μήνες αφού επιβεβαιωθεί η HBe ορομετατροπή (HBeAg αρνητικοποίηση και HBV DNA αρνητικοποίηση με αντι-HBe ανίχνευση σε δύο διαδοχικά δείγματα ορού με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 3-6 μηνών) ή μέχρι την HBs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξει απώλεια αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Τα επίπεδα ALT και HBV DNA ορού πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση οποιασδήποτε όψιμης ιολογικής υποτροπής.
- Σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την HBs ορομετατροπή ή μέχρι να υπάρξουν ενδείξεις για απώλεια αποτελεσματικότητας. Μπορεί να εξεταστεί, επίσης, το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας μετά από την επίτευξη σταθερής ιολογικής καταστολής (δηλ. για τουλάχιστον 3 έτη) αρκεί τα επίπεδα ALT και HBV DNA ορού να παρακολουθούνται τακτικά μετά από τη διακοπή της θεραπείας για την ανίχνευση τυχόν όψιμης ιολογικής υποτροπής. Σε περίπτωση παρατεταμένης θεραπείας για περισσότερο από 2 έτη, συνιστάται τακτική επαναξιολόγηση για να επιβεβαιωθεί ότι η συνέχιση της επιλεγμένης θεραπείας παραμένει κατάλληλη για τον ασθενή.

Στους ενήλικες ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της θεραπείας.

Δόση που παραλείφθηκε

Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Viread εντός 12 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Viread μαζί με τροφή όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό του δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Viread για περισσότερο από 12 ώρες και πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη του Viread, πρέπει να πάρει μια άλλη δόση. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό αφού περάσει περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του Viread, δεν χρειάζεται να πάρει άλλη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία βάσει των οποίων να προταθεί δόση για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το tenofovir απομακρύνεται με νεφρική απέκκριση και η έκθεση στο tenofovir αυξάνει σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ενήλικες

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min) και τα μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφάλειας δεν έχουν αξιολογηθεί για ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min). Ως εκ τούτου, σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία το tenofovir disoproxil πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν τα ενδεχόμενα οφέλη από την θεραπεία θεωρείται ότι υπερσκελίζουν τους ενδεχόμενους κινδύνους. Αναπροσαρμογές της δόσης με χρήση του tenofovir disoproxil 33 mg/g κόκκοι συνιστώνται για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min.

Ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min)

Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την εφάπαξ δόση 245 mg tenofovir disoproxil, που ισοδυναμεί με 7,5 δοσιμετρικά κοχλιάρια κόκκων, ημερησίως σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Αναπροσαρμογές της ημερήσιας δόσης του tenofovir disoproxil 33 mg/g κόκκοι συνιστώνται σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min) ή σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία με βάση τη διαμόρφωση των φαρμακοκινητικών δεδομένων από τη χορήγηση μονήρους δόσης σε άτομα HIV αρνητικά και χωρίς HBV λοίμωξη με ποικίλους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου η οποία χρειάζεται αιμοκάθαρση. Αυτά τα φαρμακοκινητικά δεδομένα διαμόρφωσης δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, η κλινική ανταπόκριση στην αγωγή και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min)

Συνιστάται η χορήγηση 132 mg (4 δοσιμετρικά κοχλιάρια) tenofovir disoproxil 33 mg/g κόκκοι μία φορά την ημέρα.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

Για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 20-29 ml/min: Συνιστάται η χορήγηση 65 mg (2 δοσιμετρικά κοχλιάρια) tenofovir disoproxil 33 mg/g κόκκοι μία φορά την ημέρα.

Για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 10-19 ml/min: Συνιστάται η χορήγηση 33 mg (1 δοσιμετρικό κοχλιάριο) tenofovir disoproxil 33 mg/g κόκκοι μία φορά την ημέρα.

Ασθενείς υπό αιμοκάθαρση: 16,5 mg (0,5 δοσιμετρικό κοχλιάριο) tenofovir disoproxil 33 mg/g κόκκοι μπορούν να χορηγούνται μετά από την ολοκλήρωση κάθε 4-ωρης συνεδρίας αιμοκάθαρσης.

Αυτές οι αναπροσαρμογές της δόσης δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, η κλινική ανταπόκριση στην θεραπεία και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Δεν μπορούν να δοθούν οδηγίες για ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, με κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αν το Viread διακοπεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με ή χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ένδειξη έξαρσης της ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε παιδιά που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 ή παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Οι Viread κόκκοι πρέπει να μετριούνται με το παρεχόμενο δοσιμετρικό κοχλιάριο. Ένα κοφτό δοσιμετρικό κοχλιάριο παρέχει 1 g κόκκων που περιέχει 33 mg tenofovir disoproxil. Οι Viread κόκκοι πρέπει να αναμιγνύονται σε ένα σκεύος με μαλακή τροφή που δεν απαιτεί μάσημα, για παράδειγμα γιαούρτι, πουρέ μήλου ή παιδική τροφή. Απαιτείται μία κουταλιά της σούπας (15 ml) μαλακής τροφής ανά κοφτό δοσιμετρικό κοχλιάριο κόκκων. Ολόκληρο το μίγμα θα πρέπει να καταπίνεται αμέσως. Οι Viread κόκκοι δεν πρέπει να αναμιγνύονται με υγρά.

Το Viread πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα, από του στόματος μαζί με την τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Δοκιμασία αντισωμάτων HIV πρέπει να παρέχεται σε όλους τους ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με tenofovir disoproxil (βλ. παρακάτω *Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV-1 και ηπατίτιδα Β*).

Ηπατίτιδα Β

Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι το tenofovir disoproxil δεν έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV σε άλλους μέσω σεξουαλικής επαφής ή μόλυνσης μέσω του αίματος. Θα πρέπει να εξακολουθήσουν να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις.

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

- Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide.
- Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipiroxil.
- Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Θεραπεία τριπλού συνδυασμού με νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια

Έχουν υπάρξει αναφορές με υψηλό ποσοστό ιολογικής αποτυχίας και ανάπτυξης αντοχής σε πρώιμο στάδιο σε ασθενείς με HIV, όταν το tenofovir disoproxil συνδυάστηκε με λαμιβουδίνη και abacavir, όπως επίσης και με λαμιβουδίνη και διδανοσίνη ως θεραπευτικό σχήμα εφ' άπαξ ημερησίως.

Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά στον ενήλικο πληθυσμό

Επιδράσεις στους νεφρούς

Το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Νεφρική έκπτωση, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη, υποφωσφαταιμία και κεντρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi), έχουν αναφερθεί στην κλινική πράξη με τη χρήση του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.8).

Νεφρική παρακολούθηση

Συνιστάται ο υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με tenofovir disoproxil όπως επίσης και η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας

(κάθαρση κρεατινίνης και φώσφορος ορού) μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες αγωγής, μετά από τρεις μήνες αγωγής και στη συνέχεια κάθε τρεις έως έξι μήνες σε ασθενείς χωρίς νεφρικούς παράγοντες κινδύνου. Για ασθενείς σε κίνδυνο για νεφρική δυσλειτουργία, απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Νεφρική διαχείριση

Αν ο φώσφορος ορού είναι < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ή αν η κάθαρση κρεατινίνης έχει ελαττωθεί σε < 50 ml/min σε κάθε ενήλικα ασθενή που λαμβάνει tenofovir disoproxil, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να επανεξεταστεί εντός μιας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με το tenofovir disoproxil σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min ή μείωση του φωσφόρου ορού σε < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.

Συγχορήγηση και κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας

Η χρήση του tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φοσκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη-2). Αν η ταυτόχρονη χορήγηση του tenofovir disoproxil με νεφροτοξικές ουσίες είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία.

Περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά την έναρξη υψηλής δόσης ή πολλαπλών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil και με παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν το tenofovir disoproxil συγχορηγείται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

Υψηλότερος κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με αναστολέα πρωτεάσης ενισχυμένο με ritonavir ή cobicistat. Απαιτείται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου, η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Το tenofovir disoproxil δεν έχει κλινικά αξιολογηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία εκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό, συμπεριλαμβανομένων των μεταφερωσών πρωτεϊνών *human organic anion transporter* (hOAT) 1 και 3 ή MRP 4 (π.χ. cidofovir, ένα γνωστό νεφροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν). Αυτές οι νεφρικές μεταφορές πρωτεΐνες ενδέχεται να είναι υπεύθυνες για τη σωληναριακή έκκριση και εν μέρει, τη νεφρική απέκκριση του tenofovir και του cidofovir. Συνεπώς, η φαρμακοκινητική αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία εκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό συμπεριλαμβανομένων των μεταφερωσών πρωτεϊνών hOAT 1 και 3 ή MRP 4 μπορεί να μεταβληθεί αν χορηγηθούν ταυτόχρονα. Εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο, δεν ενδείκνυται η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απεκκρίνονται από την ίδια νεφρική οδό, αλλά αν είναι αναπόφευκτο, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική ασφάλεια για το tenofovir disoproxil έχει μελετηθεί μόνο σε πολύ μικρό βαθμό σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min).

Ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υπό αιμοκάθαρση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Συνεπώς, το tenofovir disoproxil πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν τα ενδεχόμενα οφέλη από την θεραπεία θεωρείται ότι υπερσκελίζουν τους ενδεχόμενους κινδύνους. Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης

< 50 ml/min) η ημερήσια δόση πρέπει να αναπροσαρμοστεί και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Επιδράσεις στα οστά

Οστικές διαταραχές, όπως οστεομαλακία, οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν ως επίμονο ή επιδεινούμενο οστικό άλγος και, σπάνια, να συντελέσουν σε κατάγματα, ενδεχομένως να συνδέονται με επαγόμενη από το tenofovir disoproxil εγγύς νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Μειώσεις της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) έχουν παρατηρηθεί με το tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας έως και 144 εβδομάδων σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV ή τον ιό HBV (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Αυτές οι μειώσεις της ΟΠ γενικά βελτιώθηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tenofovir disoproxil ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης.

Γενικά, λαμβανομένων υπόψη των οστικών διαταραχών που συνδέονται με το tenofovir disoproxil και των περιορισμένων μακροπρόθεσμων δεδομένων για την επίδραση του tenofovir disoproxil στην υγεία των οστών και στον κίνδυνο καταγμάτων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση ή με ιστορικό καταγμάτων των οστών.

Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης οστικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη επιστημονική συμβουλή.

Επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά στον παιδιατρικό πληθυσμό

Υπάρχουν αβεβαιότητες σε σχέση με τις μακροχρόνιες επιδράσεις της οστικής και της νεφρικής τοξικότητας. Επιπλέον, η αναστρεψιμότητα της νεφρικής τοξικότητας δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί πλήρως. Συνεπώς, συνιστάται μια διεπιστημονική προσέγγιση για την επαρκή εκτίμηση κατά περίπτωση της ισορροπίας οφελών/κινδύνων της θεραπείας, την απόφαση της κατάλληλης παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της απόφασης για την απόσυρση της θεραπείας) και την εξέταση της ανάγκης για συμπλήρωση.

Επιδράσεις στους νεφρούς

Έχουν αναφερθεί νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμβατές με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, ηλικίας 2 έως < 12 ετών, στην κλινική μελέτη GS-US-104-0352 (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Νεφρική παρακολούθηση

Η νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης και φωσφόρος ορού) πρέπει να αξιολογείται πριν από τη θεραπεία και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας όπως στους ενήλικες (βλ. παραπάνω).

Νεφρική διαχείριση

Αν ο φώσφορος ορού επιβεβαιωθεί ότι είναι < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) σε κάθε παιδιατρικό ασθενή που λαμβάνει tenofovir disoproxil, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να επανεξεταστεί εντός μιας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης νεφρικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η συμβουλή νεφρολόγου προκειμένου να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil. Η διακοπή της θεραπείας με tenofovir disoproxil θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.

Συγχορήγηση και κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας

Εφαρμόζονται οι ίδιες συστάσεις όπως και στους ενήλικες (βλ. παραπάνω).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Το tenofovir disoproxil δεν πρέπει να χορηγηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και πρέπει να διακοπεί σε παιδιατρικούς ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil.

Επιδράσεις στα οστά

Το Viread μπορεί να προκαλέσει μείωση της ΟΠ. Δεν υπάρχει βεβαιότητα ως προς τις επιδράσεις των σχετιζόμενων με το tenofovir disoproxil μεταβολών της ΟΠ στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον κίνδυνο μελλοντικών καταγμάτων (βλ. παράγραφο 5.1).

Επί ανίχνευσης ή υπόνοιας οστικών διαταραχών στους παιδιατρικούς ασθενείς, πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη επιστημονική συμβουλή ενδοκρινολόγου ή/και νεφρολόγου.

Ηπατική νόσος

Τα διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα είναι πολύ περιορισμένα σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος.

Υπάρχουν περιορισμένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και σε όσους έχουν βαθμό > 9 στη κατάταξη Child-Pugh-Turcotte (CPT). Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ηπατικών ή νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Εντούτοις, οι ηπατοχολικές και νεφρικές παράμετροι πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε αυτό των πληθυσμό ασθενών.

Εξάρσεις ηπατίτιδας

Εξάρσεις κατά τη θεραπεία: Αυθόρμητες εξάρσεις στη χρόνια ηπατίτιδα Β είναι σχετικά συχνές και χαρακτηρίζονται από παροδικές αυξήσεις στην ALT ορού. Μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας, η ALT ορού μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς καθώς μειώνονται τα επίπεδα HBV DNA ορού (βλ. παράγραφο 4.8). Μεταξύ των ασθενών υπό θεραπεία με tenofovir, οι εξάρσεις κατά τη θεραπεία παρουσιάστηκαν τυπικά μετά από 4-8 εβδομάδες θεραπείας. Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, αυτές οι αυξήσεις στην ALT ορού γενικά δεν συνοδεύονται από αύξηση στις συγκεντρώσεις χολερυθρίνης ορού ή στην έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης. Ασθενείς με κίρρωση μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης μετά από μια έξαρση της ηπατίτιδας και συνεπώς, πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εξάρσεις μετά τη διακοπή της θεραπείας: Οξεία έξαρση της ηπατίτιδας αναφέρθηκε επίσης σε ασθενείς που είχαν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα Β. Οι εξάρσεις μετά τη θεραπεία συνήθως σχετίζονται με αύξηση του HBV DNA και στην πλειοψηφία τους φαίνεται ότι είναι αυτοπεριοριζόμενες. Εν τούτοις, έχουν αναφερθεί σοβαρές εξάρσεις, συμπεριλαμβανομένων και θανάτων. Η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε επαναλαμβανόμενα διαστήματα με κλινικό και εργαστηριακό επακόλουθο έλεγχο για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Εάν χρειάζεται, μπορεί να δικαιολογείται η συνέχιση της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της θεραπείας, εφόσον η έξαρση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

Οι ηπατικές εξάρσεις είναι ιδιαίτερες σοβαρές και ορισμένες φορές μοιραίες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από ηπατίτιδα C ή D: Δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του tenofovir σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C ή D.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV-1 και ηπατίτιδα Β: Λόγω του κινδύνου ανάπτυξης ανοχής του HIV, το tenofovir disoproxil πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως μέρος μιας κατάλληλης συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τους ιούς HIV/HBV. Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, έχουν

αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART) και πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε αυτή την κατηγορία των ασθενών, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή ή η οριστική παύση της θεραπείας. Εν τούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι αυξήσεις στην ALT μπορεί να αποτελούν μέρος της κάθαρσης HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir, βλ. παραπάνω *Εξάρσεις ηπατίτιδας*.

Χρήση με συγκεκριμένους αντϊκούς παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C

Έχει διαπιστωθεί ότι η συγχορήγηση tenofovir disoproxil με ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir αυξάνει τις συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα, ειδικότερα στην περίπτωση που χρησιμοποιείται μαζί με κάποια αγωγή για τον HIV που περιέχει tenofovir disoproxil και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ritonavir ή cobicistat). Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil στο πλαίσιο της παρουσίας ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και κάποιου φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι και τα πιθανά οφέλη που σχετίζονται με τη συγχορήγηση ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και tenofovir disoproxil όταν δίνονται σε συνδυασμό με κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV (π.χ. atazanavir ή darunavir), ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ταυτόχρονα με tenofovir disoproxil και κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανασίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/και μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα: οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες ή/και εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία

οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης, κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV ή/και μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Ηλικιωμένοι

Το tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου πρέπει να επιδειχθεί προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με το tenofovir disoproxil.

Οι Viread κόκκοι περιέχουν μαννιτόλη η οποία μπορεί να έχει ήπια υπακτική δράση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Με βάση τα αποτελέσματα *in vitro* πειραμάτων και τη γνωστή οδό απέκκρισης του tenofovir, η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων του tenofovir με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, με τη μεσολάβηση του CYP450, είναι μικρή.

Η συγχορήγηση δεν συνιστάται

Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide.

Το Viread δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipivoxil.

Διδανοσίνη

Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 2).

Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τη νεφρική οδό

Εφόσον το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με φαρμακευτικά προϊόντα που ελαττώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται για ενεργό σωληναριακή απέκκριση μέσω των μεταφερωσών πρωτεϊνών hOAT 1, hOAT 3 ή MRP 4 (π.χ. cidofovir) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir ή/και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό.

Η χρήση του tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φοσκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένου ότι το tacrolimus μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, συνιστάται στενή παρακολούθηση, όταν συγχορηγείται με tenofovir disoproxil.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του tenofovir disoproxil και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 2 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔»), δύο φορές ημερησίως ως «b.i.d.» και μία φορά ημερησίως ως «q.d.»).

Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του tenofovir disoproxil και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
ANTI-ΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντιρετροϊκά		
Αναστολείς πρωτεασών		
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%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Καμία σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Καμία σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
NRTIs		
Διδανοσίνη	Η συγχορήγηση tenofovir disoproxil με διδανοσίνη οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη.	<p>Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).</p> <p>Η αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε θανατηφόρες. Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξαιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δόση 250 mg διδανοσίνης συγχορηγούμενη με θεραπεία tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.</p>
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Το tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipivoxil (βλ. παράγραφο 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το tenofovir disoproxil συγχορηγήθηκε με entecavir.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Αντικοί παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C _{max} : ↑ 68% C _{min} : ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : 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%	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir και atazanavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με ledipasvir/sofosbuvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με ledipasvir/sofosbuvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και atazanavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και lopinavir/ritonavir, δύνανται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Η συγχορήγηση sofosbuvir/velpatasvir και efavirenz αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του velpatasvir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση sofosbuvir/velpatasvir με θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν efavirenz δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και darunavir/ritonavir, δύνανται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή (δόση σε mg)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με 245 mg tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

¹ Δεδομένα που προκύπτουν από τη χορήγηση δόσης ταυτόχρονα με ledipasvir/sofosbuvir. Η κλιμακωτή χορήγηση (με διαφορά 12 ωρών) έδωσε παρόμοια αποτελέσματα.

² Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης του sofosbuvir.

³ Μελέτη που πραγματοποιήθηκε με επιπλέον voxilaprevir 100 mg ώστε να επιτευχθούν οι εκθέσεις του voxilaprevir που αναμένονται σε ασθενείς με λοίμωξη HCV.

Μελέτες που διενεργήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το tenofovir disoproxil συγχορηγήθηκε με emtricitabine, λαμβουδίνη, ινδιναβίρη, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ενισχυμένου με ritonavir), μεθαδόνη, ribavirin, rifampicin, tacrolimus ή το ορμονικό αντισυλληπτικό norgestimate/ethinyl oestradiol.

Το tenofovir disoproxil πρέπει να λαμβάνεται με την τροφή, καθώς η τροφή αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του tenofovir (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα από μεγάλο αριθμό εγκύων γυναικών (περισσότερες από 1.000 περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβryo/νεογνό σχετιζόμενης με το tenofovir disoproxil. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση του tenofovir disoproxil θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν αυτή κρίνεται απαραίτητη.

Στη βιβλιογραφία, η έκθεση στο tenofovir disoproxil κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης έχει καταδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV από τη μητέρα στο βρέφος εάν το tenofovir disoproxil χορηγηθεί στη μητέρα, επιπρόσθετα της χορήγησης ανοσοσφαιρίνης κατά της ηπατίτιδας B και εμβολίου κατά της ηπατίτιδας B στα βρέφη.

Σε τρεις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, συνολικά 327 έγκυες γυναίκες με χρόνια HBV λοίμωξη έλαβαν tenofovir disoproxil (245 mg) μία φορά την ημέρα από την 28η έως την 32η εβδομάδα κύησης έως και 1 με 2 μήνες μετά τον τοκετό. Οι γυναίκες και τα βρέφη παρακολουθούνταν για έως 12 μήνες μετά τον τοκετό. Δεν προέκυψε κανένα σήμα ασφάλειας από αυτά τα δεδομένα.

Θηλασμός

Ως γενικός κανόνας, εάν το νεογνό λάβει επαρκή προληπτική αγωγή για ηπατίτιδα Β κατά τον τοκετό, μια μητέρα με ηπατίτιδα Β μπορεί να θηλάσει το βρέφος της.

Το tenofovir απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε πολύ χαμηλά επίπεδα και η έκθεση των βρεφών μέσω του μητρικού γάλακτος θεωρείται αμελητέα. Αν και τα μακροπρόθεσμα δεδομένα είναι περιορισμένα, δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα βρέφη και οι μητέρες με HBV λοίμωξη που χρησιμοποιούν tenofovir disoproxil μπορούν να θηλάσουν.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γονιμότητα

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις του tenofovir disoproxil στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις του tenofovir disoproxil στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι αναφέρθηκε ζάλη κατά τη θεραπεία με tenofovir disoproxil.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

HIV-1 και ηπατίτιδα Β: Σε ασθενείς που λαμβάνουν tenofovir disoproxil, έχουν αναφερθεί σπάνια συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας, νεφρική έκπτωση και όχι συχνά συμβάντα κεντρικής σωληναριοπάθειας (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) που μερικές φορές οδηγούν σε οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα). Συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας για ασθενείς που λαμβάνουν Viread (βλ. παράγραφο 4.4).

HIV-1: Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες ως αποτέλεσμα της θεραπείας με το tenofovir disoproxil, σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες. Αυτές οι αντιδράσεις κυμαίνονται συνήθως από ήπια έως μέτρια γαστρεντερικά συμβάντα. Περίπου το 1% των ενηλίκων ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το tenofovir disoproxil διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των γαστρεντερικών συμβάντων.

Ηπατίτιδα Β: Περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες ως αποτέλεσμα της θεραπείας με το tenofovir disoproxil, οι περισσότερες από τις οποίες είναι ήπιες. Σε κλινικές μελέτες ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HBV, η πιο συχνά εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στο tenofovir disoproxil ήταν η ναυτία (5,4%).

Οξεία έξαρση της ηπατίτιδας αναφέρθηκε σε ασθενείς που είχαν διακόψει τη θεραπεία για ηπατίτιδα Β (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στο tenofovir disoproxil βασίζεται σε δεδομένα από κλινικές μελέτες και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Κλινικές μελέτες HIV-1: Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δεδομένα κλινικών μελετών HIV-1 βασίζεται στην εμπειρία από δύο μελέτες σε 653 ενήλικες ασθενείς που είχαν δεχθεί αγωγή στο παρελθόν, έλαβαν tenofovir disoproxil (n = 443) ή εικονικό φάρμακο (n = 210) σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για 24 εβδομάδες και επίσης σε μία διπλή τυφλή συγκριτική ελεγχόμενη μελέτη στην οποία 600 πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες ασθενείς έλαβαν

αγωγή με tenofovir disoproxil 245 mg (n = 299) ή σταβουδίνη (n = 301) σε συνδυασμό με λαμβουδίνη ή εφαβιρένζη για 144 εβδομάδες.

Κλινικές μελέτες ηπατίτιδας Β: Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δεδομένα κλινικών μελετών βασίζεται κυρίως στην εμπειρία από δύο διπλές τυφλές συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες, στις οποίες 641 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg καθημερινά (n = 426) ή adefovir dipivoxil 10 mg καθημερινά (n = 215) για 48 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη συνεχιζόμενη θεραπεία για 384 εβδομάδες ήταν συμβατές με το προφίλ ασφαλείας του tenofovir disoproxil. Μετά από μια αρχική μείωση περίπου -4,9 ml/min (με χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault) ή -3,9 ml/min/1,73 m² (με χρήση της εξίσωσης τροποποίησης της διαίτας στη νεφρική νόσο [MDRD]) μετά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας, ο ρυθμός της ετήσιας μείωσης μετά την έναρξη της θεραπείας της νεφρικής λειτουργίας που αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν -1,41 ml/min ανά έτος (με χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault) και -0,74 ml/min/1,73 m² ανά έτος (με χρήση της εξίσωσης MDRD).

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο: Το προφίλ ασφαλείας του tenofovir disoproxil σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο αξιολογήθηκε σε μία διπλή τυφλή, ενεργά ελεγχόμενη μελέτη (GS-US-174-0108) στη οποία οι ενήλικες ασθενείς έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 45) ή emtricitabine συν tenofovir disoproxil (n = 45) ή entecavir (n = 22) για 48 εβδομάδες.

Στο σκέλος της θεραπείας με tenofovir disoproxil, 7% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας, 9% των ασθενών παρουσίασαν επιβεβαιωμένη αύξηση στη κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl μέχρι την 48^η εβδομάδα. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του συνδυασμού του σκέλους που περιείχε tenofovir και του σκέλους που περιείχε entecavir. Μετά από 168 εβδομάδες, 16% (7/45) της ομάδας του tenofovir disoproxil, 4% (2/45) της ομάδας της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 14% (3/22) της ομάδας του entecavir παρουσίασαν αποτυχία ανεκτικότητας. Δέκα τρία τοις εκατό (6/45) της ομάδας του tenofovir disoproxil, 13% (6/45) της ομάδας της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 9% (2/22) της ομάδας του entecavir είχαν επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή επιβεβαιωμένο φώσφορο ορού < 2 mg/dl.

Κατά την 168^η εβδομάδα, σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, το ποσοστό θανάτου ήταν 13% (6/45) στην ομάδα του tenofovir disoproxil, 11% (5/45) στην ομάδα της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 14% (3/22) στην ομάδα του entecavir. Το ποσοστό ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ήταν 18% (8/45) στην ομάδα του tenofovir disoproxil, 7% (3/45) στην ομάδα της emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 9% (2/22) στην ομάδα του entecavir.

Οι ασθενείς με υψηλό βαθμό CPT κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν πιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με αντοχή στη λαμβουδίνη: Δεν αναγνωρίστηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες στο tenofovir disoproxil από μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (GS-US-174-0121) στην οποία 280 ασθενείς με αντοχή στη λαμβουδίνη έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 141) ή emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 139) για 240 εβδομάδες.

Παρακάτω παρουσιάζονται ανά σύστημα, κατηγορία οργάνου και συχνότητα οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται (τουλάχιστον πιθανολογείται) να συσχετίζονται με τη θεραπεία. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Πίνακας 3: Συνοπτική περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil βάσει των κλινικών μελετών και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία

Συχνότητα	Tenofovir disoproxil
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	
Πολύ συχνές:	υποφωσφαταιμία ¹
Όχι συχνές:	υποκαλιαιμία ¹
Σπάνιες:	γαλακτική οξέωση
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές:	ζάλη
Συχνές:	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	
Πολύ συχνές:	διάρροια, εμετός, ναυτία
Συχνές:	κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διάταση, μετεωρισμός
Όχι συχνές:	παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	
Συχνές:	αυξημένες αμινοτρανφεράσες
Σπάνιες:	ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Πολύ συχνές:	εξάνθημα
Σπάνιες:	αγγειοίδημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	
Συχνές:	μειωμένη οστική πυκνότητα ³
Όχι συχνές:	ραβδομύωση ¹ , μυϊκή αδυναμία ¹
Σπάνιες:	οστεομαλακία (που εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) ^{1,2} , μυοπάθεια ¹
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	
Όχι συχνές:	αυξημένη κρεατινίνη, κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi)
Σπάνιες:	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, οξεία σωληναριακή νέκρωση, νεφρίτις (συμπεριλαμβανομένης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας) ² , νεφρογενής άποιος διαβήτης
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Πολύ συχνές:	καταβολή
Συχνές:	κόπωση

¹ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιώδως συσχετιζόμενη με το tenofovir disoproxil στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.

² Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή στο διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης στο tenofovir disoproxil. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκτεθεί στο tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και το διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης (n = 7,319).

³ Η συχνότητα αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας εκτιμήθηκε βάσει δεδομένων ασφάλειας που προέκυψαν από διαφορετικές κλινικές μελέτες με το TDF σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV. Βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

HIV-1 και ηπατίτιδα Β:

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς το Viread μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη συνιστάται η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 *Περίληψη του προφίλ ασφάλειας*). Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (όπως ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη, προχωρημένη λοίμωξη HIV, ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα) έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλιπή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαλακτική οξέωση

Έχουν αναφερθεί περιστατικά γαλακτικής οξέωσης με το tenofovir disoproxil ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά. Οι ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης, όπως ασθενείς με μη

αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν γαλακτική οξέωση έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρή γαλακτική οξέωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων εκβάσεων.

HIV-1:

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4)

Σύνδρομο επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε λοιμώξεις από ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατίτιδα Β:

Εξάρσεις ηπατίτιδας κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Σε μελέτες με πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσίδια ασθενείς, αυξήσεις στην ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας > 10 φορές το ΑΦΟ (Ανώτατο Φυσιολογικό Όριο) και > 2 φορές την τιμή κατά την έναρξη εμφανίστηκαν στο 2,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με tenofovir disoproxil έναντι του 1,9% των ασθενών που ελάμβαναν adefovir dipiroxil. Μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν tenofovir disoproxil, οι αυξήσεις στην ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας είχαν διάμεσο χρόνο μέχρι την έναρξη τις 8 εβδομάδες, επιλύθηκαν με τη συνέχιση της θεραπείας και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, συσχετίστηκαν με $\geq 2 \log_{10}$ αντίγραφα/ml μείωση στο ιικό φορτίο που προηγήθηκε ή συνέπεσε με την αύξηση της ALT. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εξάρσεις ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV, παρουσιάστηκε κλινική και εργαστηριακή απόδειξη των εξάρσεων ηπατίτιδας, μετά τη διακοπή της θεραπείας για τον ιό HBV (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε δύο τυχαίοποιημένες μελέτες (μελέτες GS-US-104-0321 και GS-US-104-0352) σε 184 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 έως < 18 ετών) που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 93) ή εικονικό φάρμακο/ενεργό συγκριτικό παράγοντα (n = 91) σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες για 48 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του tenofovir disoproxil στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 *Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών* και 5.1).

Μειώσεις της ΟΠ έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε εφήβους που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που έλαβαν tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε παιδιά που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που άλλαξαν σε tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που παρέμειναν στην αγωγή τους που περιείχε σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 8 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς (9,0%) που εκτέθηκαν στο tenofovir disoproxil (διάμεση έκθεση στο tenofovir disoproxil 331 εβδομάδες) διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πέντε ασθενείς (5,6%) είχαν εργαστηριακά ευρήματα που ήταν κλινικά συμβατά με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, 4 εκ των οποίων διέκοψαν τη θεραπεία με το tenofovir disoproxil. Επτά ασθενείς είχαν τιμές υπολογιζόμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) μεταξύ 70 και 90 ml/min/1,73 m². Μεταξύ αυτών, 3 ασθενείς εμφάνισαν κλινικά σημαντική μείωση στον υπολογιζόμενο GFR η οποία βελτιώθηκε μετά τη διακοπή του tenofovir disoproxil.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη (μελέτη GS-US-174-0115) σε 106 εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) με χρόνια ηπατίτιδα Β οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) ή εικονικό φάρμακο (n = 54) για 72 εβδομάδες και στην τυχαιοποιημένη μελέτη (μελέτη GS-US-174-0144) σε 89 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (ηλικίας 2 έως <12 ετών) που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n=60) ή εικονικό φάρμακο (n=29) για 48 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του tenofovir disoproxil στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 *Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών* και 5.1).

Μειώσεις της ΟΠ έχουν παρατηρηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <18 ετών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HBV. Οι βαθμολογίες BMD Z που παρατηρήθηκαν στα άτομα που έλαβαν tenofovir disoproxil ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με το tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Εφόσον το tenofovir disoproxil μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας στους ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν θεραπεία με Viread (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2). Η χρήση του tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.3) και πρέπει να εφαρμοστεί η συνήθης υποστηρικτική θεραπεία, όπως απαιτείται.

Θεραπεία

Το tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Η διάμεση κάθαρση του tenofovir με αιμοκάθαρση είναι 134 ml/min. Δεν είναι γνωστό εάν το tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικό για συστηματική χρήση, νουκλεοσιδικό και νουκλεοτιδικό αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05AF07

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το tenofovir disoproxil είναι το φουμαρικό άλας του προφαρμάκου tenofovir disoproxil. Το tenofovir disoproxil απορροφάται και μετατρέπεται στην ενεργή ουσία tenofovir, η οποία είναι ένα ανάλογο μονοφωσφορικού νουκλεοσιδίου (νουκλεοτιδίου). Στη συνέχεια, το tenofovir μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη tenofovir diphosphate, ένα υποχρεωτικό τερματιστή αλυσίδας, από κυτταρικά ένζυμα συνεχούς έκφρασης. Το tenofovir diphosphate εμφανίζει ενδοκυτταρικό χρόνο ημιζωής 10 ωρών σε ενεργοποιημένα μονοπύρνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) και 50 ωρών σε εν ηρεμία μονοπύρνα κύτταρα. Το tenofovir diphosphate αναστέλλει την ανάστροφη μεταγραφάση HIV-1 και την πολυμεράση HBV με άμεσο ανταγωνισμό δέσμησης στο φυσικό δεσοξυριβονουκλεοτιδίου-υπόστρωμα, καθώς και με τερματισμό της αλυσίδας του DNA μετά την ενσωμάτωση στο DNA. Το tenofovir diphosphate είναι ασθενής αναστολέας των κυτταρικών πολυμερασών α , β και γ . Σε συγκεντρώσεις μέχρι 300 $\mu\text{mol/l}$, επίσης δεν έχει διαπιστωθεί επίδραση του tenofovir στη σύνθεση του μιτοχondριακού DNA ή στην παραγωγή γαλακτικού οξέος, σε δοκιμασίες *in vitro*.

Δεδομένα σχετικά με τον HIV

HIV αντι-ικκή δράση in vitro: Η συγκέντρωση του tenofovir που απαιτείται για 50% αναστολή (EC_{50}) του αρχέγονου εργαστηριακού στελέχους HIV-1_{IIIIB} είναι 1-6 $\mu\text{mol/l}$ σε λεμφοειδείς κυτταρικές γραμμές και 1,1 $\mu\text{mol/l}$ ενάντια σε πρωτογενείς απομονωμένους ιούς HIV-1 του υποτύπου B σε PBMCs. Επίσης, το tenofovir είναι ενεργό ενάντια στους υποτύπους A, C, D, E, F, G και O και ενάντια στον HIV_{BaL} σε πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα. Το tenofovir εμφανίζεται δραστικό *in vitro* ενάντια στον HIV-2, με EC_{50} ίση με 4,9 $\mu\text{mol/l}$ σε κύτταρα MT-4.

Αντοχή: Έχουν επιλεγεί *in vitro* και σε ορισμένους ασθενείς στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο tenofovir και μια K65R μετάλλαξη στην ανάστροφη μεταγραφάση (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια). Το tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς υπό προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή με στελέχη που περιλαμβάνουν την K65R μετάλλαξη (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, μια K70E υποκατάσταση στην ανάστροφη μεταγραφάση του HIV-1 έχει επιλεγεί από το tenofovir και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία χαμηλού επιπέδου στο tenofovir.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί θεραπεία αξιολόγησαν την αντι-HIV δράση του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι στελεχών του HIV-1 με αντοχή στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ασθενείς με HIV που εκφράζει 3 ή περισσότερες μεταλλάξεις που συσχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης (TAMs) και περιλαμβάνουν, είτε την M41L είτε την L210W μετάλλαξη της ανάστροφης μεταγραφάσης, επέδειξαν μειωμένη ανταπόκριση στην αγωγή με tenofovir disoproxil 245 mg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil σε ενήλικες ασθενείς που έχουν ήδη δεχθεί αγωγή και πρωτοθεραπευόμενους με HIV-1 λοίμωξη έχει αποδειχθεί σε μελέτες διάρκειας 48 εβδομάδων και 144 εβδομάδων, αντίστοιχα.

Στη μελέτη GS-99-907 χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο ή το tenofovir disoproxil 245 mg σε 550 ενήλικες ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί αγωγή για 24 εβδομάδες. Κατά την έναρξη της δοκιμής ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4 ήταν 427 κύτταρα/ mm^3 , η μέση τιμή HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 3,4 \log_{10} αντίγραφα/ml (το 78% των ασθενών είχε ιικό φορτίο < 5.000 αντίγραφα/ml) και η μέση διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας HIV ήταν 5,4 χρόνια. Η γονοτυπική ανάλυση των απομονωμένων ιών HIV κατά την έναρξη από 253 ασθενείς έδειξε ότι το 94% των ασθενών παρουσίασε ανθεκτικές μεταλλάξεις HIV-1 που σχετίζονταν με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της

ανάστροφης μεταγραφάσης, το 58% παρουσίασε μεταλλάξεις που σχετίζονταν με πρωτεασικούς αναστολείς και το 48% παρουσίασε μεταλλάξεις που σχετίζονταν με μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Κατά την 24^η εβδομάδα, η μέση, χρονικά σταθμισμένη μεταβολή από την τιμή κατά την έναρξη όσον αφορά τα HIV-1 RNA επίπεδα στο πλάσμα (DAVG₂₄) ήταν $-0,03 \log_{10}$ αντίγραφα/ml και $-0,61 \log_{10}$ αντίγραφα/ml για τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και του tenofovir disoproxil 245 mg ($p < 0,0001$). Κατά την 24^η εβδομάδα, παρατηρήθηκε μια σημαντική στατιστική διαφορά, υπέρ της αγωγής με το tenofovir disoproxil 245 mg, στη μέση, χρονικά σταθμισμένη μεταβολή (DAVG₂₄) του αριθμού κυττάρων CD4 από την έναρξη ($+13$ κύτταρα/ mm^3 για την ομάδα του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι -11 κυττάρων/ mm^3 για την ομάδα εικονικού φαρμάκου, τιμή $p = 0,0008$). Η αντι-ικκή ανταπόκριση του tenofovir disoproxil ήταν παραμένουσα και για τις 48 εβδομάδες (DAVG₄₈ ήταν $-0,57 \log_{10}$ αντίγραφα/ml, το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 ή 50 αντίγραφα ήταν 41% και 18% αντίστοιχα) Οκτώ (2%) ασθενείς υπό tenofovir disoproxil 245 mg ανέπτυξαν την K65R μετάλλαξη εντός των πρώτων 48 εβδομάδων.

Η διάρκειας 144 εβδομάδων διπλή τυφλή, ενεργά ελεγχόμενη φάση της μελέτης GS-99-903, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg έναντι της σταβουδίνης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με λαμβουδίνη και εφιβιρένζη σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή θεραπεία ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη. Κατά την έναρξη η μέση τιμή των CD4 κυττάρων ήταν 279 κύτταρα/ mm^3 , το μέσο ιικό φορτίο ήταν $4,91 \log_{10}$ αντίγραφα/ml, το 19% των ασθενών είχαν συμπτωματική HIV-1 λοίμωξη και το 18% είχαν AIDS. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν βάσει των HIV-1 RNA και του αριθμού των CD4 κυττάρων κατά την έναρξη. Κατά την έναρξη, το 43% των ασθενών είχαν ιικό φορτίο > 100.000 αντίγραφα/ml και το 39% είχαν αριθμό CD4 κυττάρων < 200 κύτταρα/ml.

Με ανάλυση πρόθεσης θεραπείας, (ελλιπή δεδομένα και μετάταξη σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) θεωρήθηκαν ως αποτυχία), το ποσοστό ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 αντίγραφα/ml και 50 αντίγραφα/ml μετά 48 εβδομάδες θεραπείας ήταν 80% και 76% αντίστοιχα στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg σε σύγκριση με 84% και 80% του σκέλους της σταβουδίνης. Κατά την 144^η εβδομάδα το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA κάτω από 400 αντίγραφα/ml και 50 αντίγραφα/ml ήταν 71% και 68% αντίστοιχα στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg, σε σύγκριση με 64% και 63% στο σκέλος της σταβουδίνης.

Η κατά μέσο όρο αλλαγή από την έναρξη για το HIV-1 RNA και τον αριθμό των CD4 κυττάρων κατά την 48^η εβδομάδα θεραπείας ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες υπό θεραπεία ($-3,09$ και $-3,09 \log_{10}$ αντίγραφα/ml, $+169$ και 167 κύτταρα/ mm^3 στις ομάδες του tenofovir disoproxil 245 mg και σταβουδίνης αντίστοιχα). Κατά την 144^η εβδομάδα η μέση αλλαγή κατά την έναρξη παρέμεινε παρόμοια και στα δύο σκέλη της θεραπείας ($-3,07$ και $-3,03 \log_{10}$ αντίγραφα/ml $+263$ και $+283$ κύτταρα/ mm^3 στις ομάδες του tenofovir disoproxil 245 mg και της σταβουδίνης αντίστοιχα). Μία σταθερή ανταπόκριση στην θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg διαπιστώθηκε ασχέτως του αριθμού CD4 κυττάρων κατά την έναρξη.

Η K65R μετάλλαξη εμφανίστηκε σε ελαφρά υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (2,3% έναντι 0,7%). Η αντοχή στην εφιβιρένζη ή στην λαμβουδίνη είτε προηγείτο είτε συνέπιπτε με την ανάπτυξη της K65R σε όλες τις περιπτώσεις. Οκτώ ασθενείς είχαν HIV με έκφραση της K65R στο σκέλος του tenofovir disoproxil 245 mg, σε 7 εκ των οποίων εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 εβδομάδων της θεραπείας και στον τελευταίο την 96^η εβδομάδα. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω ανάπτυξη της K65R μέχρι την 144^η εβδομάδα. Ένας ασθενής στο σκέλος του tenofovir disoproxil ανέπτυξε την K70E υποκατάσταση στον ιό. Από γονοτυπικές και φαινοτυπικές αναλύσεις δεν υπήρξε ένδειξη άλλων οδών για ανάπτυξη αντοχής στο tenofovir.

Δεδομένα σχετικά με τον HBV

HBV αντι-ικκή δράση in vitro: Η αντι-ικκή δράση *in vitro* του tenofovir κατά του HBV αξιολογήθηκε στην κυτταρική γραμμή HepG2 2.2.15. Οι τιμές EC₅₀ για το tenofovir ήταν στο εύρος από 0,14 έως 1,5 $\mu\text{mol/l}$, με τιμές CC₅₀ (50% συγκέντρωση κυτταροτοξικότητας) $> 100 \mu\text{mol/l}$.

Αντοχή: Δεν αναγνωρίστηκαν HBV μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια). Σε αναλύσεις με κυτταρική βάση, τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtV173L, rtL180M και rtM204I/V που σχετίζονται με αντοχή στη λαμβουδίνη και στην τελμπιβουδίνη έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 0,7 έως 3,4 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V και rtM250V που σχετίζονται με αντοχή στο entecavir έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 0,6 έως 6,9 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Τα στελέχη HBV που εκφράζουν τις μεταλλάξεις rtA181V και rtN236T που σχετίζονται με αντοχή στο adefovir έδειξαν ευαισθησία στο tenofovir στο εύρος από 2,9 έως 10 φορές εκείνη του αρχέγονου ιού. Οι ιοί που περιέχουν τη μετάλλαξη rtA181T παρέμειναν ευαίσθητοι στο tenofovir με τιμές EC₅₀ 1,5 φορά εκείνη του αρχέγονου ιού.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η απόδειξη των θετικών επιδράσεων του tenofovir disoproxil σε αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο βασίζεται σε ιολογικές, βιοχημικές και ορολογικές ανταποκρίσεις σε ενήλικες με HBeAg θετική ή HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Οι υπό θεραπεία ασθενείς περιελάμβαναν αυτούς που ήταν πρωτοθεραπευόμενοι, που είχαν λάβει αγωγή με λαμβουδίνη, αγωγή με adefovir dipivoxil και ασθενείς με μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη λαμβουδίνη ή/και αντοχή στο adefovir dipivoxil κατά την έναρξη της θεραπείας. Έχει αποδειχθεί όφελος με βάση τις ιστολογικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο.

Εμπειρία με ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο κατά την 48η εβδομάδα (μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103)

Τα αποτελέσματα 48 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες φάσης 3 που σύγκριναν το tenofovir disoproxil με το adefovir dipivoxil σε ενήλικες ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 παρακάτω. Η μελέτη GS-US-174-0103 διενεργήθηκε σε 266 (τυχαιοποιημένους και υπό θεραπεία) HBeAg θετικούς ασθενείς, ενώ η μελέτη GS-US-174-0102 διενεργήθηκε σε 375 (τυχαιοποιημένους και υπό θεραπεία) ασθενείς αρνητικούς για HBeAg και θετικούς για HBeAb.

Και στις δύο αυτές μελέτες, το tenofovir disoproxil ήταν σημαντικά ανώτερο σε σχέση με το adefovir dipivoxil για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο πλήρους ανταπόκρισης (καθοριζόμενο ως επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml και βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell). Η θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg συσχετίστηκε επίσης με σημαντικά υψηλότερες αναλογίες ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml σε σύγκριση με τη θεραπεία με adefovir dipivoxil 10 mg. Και οι δύο θεραπείες παρείχαν παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την ιστολογική ανταπόκριση (καθοριζόμενη ως βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell) κατά την 48^η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 4 παρακάτω).

Στη μελέτη GS-US-174-0103 σε μια σημαντικά υψηλότερη αναλογία ασθενών στην ομάδα tenofovir disoproxil από εκείνη στην ομάδα adefovir dipivoxil εμφανίστηκε ομαλοποιημένη η ALT και επετεύχθη αρνητικοποίηση του HBsAg κατά την 48^η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 4 παρακάτω).

Πίνακας 4: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg αρνητικούς και HBeAg θετικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 48^η εβδομάδα

Παράμετρος	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174-0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Πλήρης ανταπόκριση (%)^a	71*	49	67*	12
Ιστολογία Ιστολογική ανταπόκριση (%) ^b	72	69	74	68

Παράμετρος	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174-0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Διάμεση μείωση HBV DNA από την έναρξη^c (log ₁₀ αντίγραφα/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 αντίγραφα/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALT^d	76	77	68*	54
Ορολογία (%) HBeAg αρνητικοποίηση/ορομετατροπή	δεν εφαρμόζεται	δεν εφαρμόζεται	22/21	18/18
HBsAg αρνητικοποίηση/ορομετατροπή	0/0	0/0	3*/1	0/0

* Τιμή p έναντι adefovir dipivoxil < 0,05.

^a Πλήρης ανταπόκριση καθοριζόμενη ως επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml και βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

^b Βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

^c Η διάμεση μεταβολή HBV DNA από την έναρξη αντικατοπτρίζει μόνο τη διαφορά μεταξύ του HBV DNA κατά την έναρξη και του ορίου ανίχνευσης (LOD) της ανάλυσης.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

Το tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερες αναλογίες ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (< 169 αντίγραφα/ml [< 29 IU/ml], όριο της ποσοτικοποίησης της ανάλυσης HBV Roche Cobas Taqman), σε σύγκριση με το adefovir dipivoxil (μελέτη GS-US-174-0102, 91%, 56% και μελέτη GS-US-174-0103, 69%, 9%, αντίστοιχα).

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια (n = 51) και στους πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσίδια ασθενείς (n = 375), καθώς και στους ασθενείς με φυσιολογική ALT (n = 21) και μη φυσιολογική ALT (n = 405) κατά την έναρξη, όταν συνδυάστηκαν οι μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103. Σαράντα εννέα από τους 51 ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με λαμβουδίνη. Στο εβδομήντα τρία τοις εκατό των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και στο 69% των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσίδια ασθενών επετεύχθη πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ στο 90% των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και στο 88% των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσίδια ασθενών επετεύχθη καταστολή του HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml. Όλοι οι ασθενείς με φυσιολογική ALT κατά την έναρξη και το 88% των ασθενών με μη φυσιολογική ALT κατά την έναρξη πέτυχαν καταστολή του HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml.

Εμπειρία πέραν των 48 εβδομάδων στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103

Στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103, μετά τη λήψη διπλής τυφλής θεραπείας για 48 εβδομάδες (είτε tenofovir disoproxil 245 mg είτε adefovir dipivoxil 10 mg), οι ασθενείς άλλαξαν χωρίς διακοπή σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil. Στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103, 77% και 61% των ασθενών συνέχισαν στη μελέτη μέχρι την 384^η εβδομάδα, αντίστοιχα. Κατά την 96^η, την 144^η, την 192^η, την 240^η, την 288^η και την 384^η εβδομάδα, η ιολογική καταστολή, οι βιοχημικές και οι ορολογικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν με συνεχιζόμενη θεραπεία με tenofovir disoproxil (βλ. Πίνακες 5 και 6 παρακάτω).

Πίνακας 5: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς με αντιροπούμενη νόσο κατά την 96^η, την 144^η, την 192^η, την 240^η, την 288^η και την 384^η εβδομάδα με θεραπεία ανοικτής επισήμανσης

Παράμετρος ^a	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Εβδομάδα	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 αντίγραφα/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Ορολογία (%) HBeAg αρνητικο- ποίηση/ ορομετατροπή	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται	δεν εφαρ- μόζε- ται
HBsAg αρνητικο- ποίηση/ ορομετατροπή	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 Βασισμένη στον Αλγόριθμο Μακροχρόνιας Αξιολόγησης (*Long Term Evaluation algorithm, LTE Analysis*) – Οι ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν από τη μελέτη οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από την 384^η εβδομάδα λόγω καταληκτικού σημείου οριζόμενου από το πρωτόκολλο, καθώς επίσης και όσοι ολοκλήρωσαν την 384^η εβδομάδα, περιλαμβάνονται στον παρονομαστή.

^b 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^c 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

^e 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^f 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^g 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^h 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

ⁱ 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^j 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^k Ένας ασθενής στην ομάδα αυτή έγινε HBsAg αρνητικός για πρώτη φορά στην επίσκεψη κατά την 240^η εβδομάδα και συνέχισε στη μελέτη κατά το χρόνο διακοπής των δεδομένων. Ωστόσο, η απώλεια HBsAg του ατόμου επιβεβαιώθηκε τελικά στην επόμενη επίσκεψη.

^l 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^m 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

ⁿ Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier εξαριθμημένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-tenofovir disoproxil).

^o 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^p 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

Πίνακας 6: Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε HBeAg θετικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 96^η, την 144^η, την 192^η, την 240^η, την 288^η και την 384^η εβδομάδα με θεραπεία ανοικτής επισήμανσης

Παράμετρος ^a	Μελέτη 174-0103 (HBeAg θετικό)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Εβδομάδα	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 αντίγραφα/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Ομαλοποιημένη ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Ορολογία (%)												
HBeAg αρνητικοποίηση/ορομετατροπή	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg αρνητικοποίηση/ορομετατροπή	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 Βασισμένη στον Αλγόριθμο Μακροχρόνιας Αξιολόγησης (*Long Term Evaluation algorithm, LTE Analysis*) – Οι ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν από τη μελέτη οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από την 384^η εβδομάδα λόγω καταληκτικού σημείου οριζόμενου από το πρωτόκολλο, καθώς επίσης και όσοι ολοκλήρωσαν την 384^η εβδομάδα, περιλαμβάνονται στον παρονομαστή.

^b 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^c 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 48 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^d Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ομαλοποίησης της ALT συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ΑΦΟ κατά την έναρξη.

^e 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^f 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 96 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^g Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-ITT).

^h 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

ⁱ 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 144 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^j 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^k 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^l Τα αριθμητικά στοιχεία που παρουσιάζονται είναι συγκεντρωτικά ποσοστά βασισμένα σε ανάλυση Kaplan Meier εξαιρουμένων των δεδομένων που συλλέχθηκαν μετά την προσθήκη της emtricitabine στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (KM-tenofovir disoproxil).

^m 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

ⁿ 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 240 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

^o 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^p 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από 336 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

Αντιστοιχισμένα δεδομένα βιοψίας ήπατος κατά την έναρξη και κατά την 240^η εβδομάδα ήταν διαθέσιμα για 331/489 ασθενείς που παρέμειναν στις μελέτες GS-US-174-0102 και GS-US-174-0103 κατά την 240^η εβδομάδα (βλ. Πίνακα 7 παρακάτω). Ενενήντα πέντε τοις εκατό (225/237) των ασθενών χωρίς κίρρωση κατά την έναρξη και 99% (93/94) των ασθενών με κίρρωση κατά την έναρξη παρουσίασαν είτε καμία μεταβολή είτε βελτίωση στην ίνωση (κλίμακα ίνωσης Ishak). Από τους 94 ασθενείς με κίρρωση κατά την έναρξη (κλίμακα ίνωσης Ishak: 5 - 6), 26% (24) δεν παρουσίασαν καμία μεταβολή στην κλίμακα ίνωσης Ishak και 72% (68) παρουσίασαν υποχώρηση της κίρρωσης κατά την 240^η εβδομάδα με μείωση στην κλίμακα ίνωσης Ishak τουλάχιστον 2 σημείων.

Πίνακας 7: Ιστολογική ανταπόκριση (%) σε HBeAg αρνητικά και HBeAg θετικά άτομα με αντιρροπούμενη νόσο κατά την 240^η εβδομάδα σε σύγκριση με την έναρξη

	Μελέτη 174-0102 (HBeAg αρνητικό)		Μελέτη 174-0103 (HBeAg θετικό)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg αλλαγή σε tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Ιστολογική ανταπόκριση ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της ιστολογίας συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα βιοψίας ήπατος (Απουσία = Αποκλεισμός) κατά την 240^η εβδομάδα. Η ανταπόκριση μετά την προσθήκη της emtricitabine αποκλείστηκε (σύνολο 17 ατόμων και στις δύο μελέτες).

^b Βελτίωση στην κλίμακα Knodell φλεγμονής-νέκρωσης τουλάχιστον 2 σημείων χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα ίνωσης Knodell.

^c 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με tenofovir disoproxil ακολουθούμενης από έως 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης.

^d 48 εβδομάδες διπλής τυφλής θεραπείας με adefovir dipivoxil ακολουθούμενης από έως 192 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil.

Εμπειρία σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη

Σε τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη 48 εβδομάδων με tenofovir disoproxil 245 mg σε ενήλικες ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV-1 λοίμωξη και χρόνια ηπατίτιδα Β σε προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη (μελέτη ACTG 5127), τα μέσα επίπεδα HBV DNA ορού κατά την έναρξη σε ασθενείς τυχαιοποιημένους στο σκέλος tenofovir ήταν 9,45 log₁₀ αντίγραφα/ml (n = 27). Η θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg συσχετίστηκε με μια μέση μεταβολή στο HBV DNA ορού από την έναρξη, στους ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα 48 εβδομάδων, της τάξης του -5,74 log₁₀ αντίγραφα/ml (n = 18). Επιπλέον, 61% των ασθενών είχαν φυσιολογική ALT κατά την 48^η εβδομάδα.

Εμπειρία σε ασθενείς με επιμένουσα ιική αντιγραφή (μελέτη GS-US-174-0106)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg ή του tenofovir disoproxil 245 mg συν 200 mg emtricitabine αξιολογήθηκε σε τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη (μελέτη GS-US-174-0106), σε HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ενήλικες ασθενείς που είχαν επιμένουσα ιαμία (HBV DNA ≥ 1.000 αντίγραφα/ml) ενώ λάμβαναν adefovir dipivoxil 10 mg για περισσότερο από 24 εβδομάδες. Κατά την έναρξη, στην ομάδα θεραπείας το 57% των ασθενών τυχαιοποιημένων στο σκέλος tenofovir disoproxil έναντι του 60% των ασθενών τυχαιοποιημένων στο σκέλος emtricitabine συν tenofovir disoproxil, είχε προηγουμένως λάβει θεραπεία με λαμβουδίνη. Συνολικά κατά την 24^η εβδομάδα, η θεραπεία με αγωγή που περιείχε tenofovir disoproxil είχε ως αποτέλεσμα το 66% (35/53) των ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml (< 69 IU/ml) έναντι του 69% (36/52) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil (p = 0,672). Επιπρόσθετα, το 55% (29/53) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (< 169 αντίγραφα/ml [< 29 IU/ml], όριο της ποσοτικοποίησης της ανάλυσης HBV Roche Cobas TaqMan) έναντι του 60% (31/52) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil (p = 0,504). Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων θεραπείας πέραν της 24^{ης} εβδομάδας ήταν δύσκολο να ερμηνευτούν, εφόσον οι ερευνητές είχαν την επιλογή να εντατικοποιήσουν τη θεραπεία σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με emtricitabine συν tenofovir disoproxil. Μακροχρόνιες μελέτες για να αξιολογηθεί ο λόγος οφέλους/κίνδυνου της διπλής θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil, σε ασθενείς με HBV μονο-λοίμωξη, βρίσκονται σε εξέλιξη.

Εμπειρία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο τη 48^η εβδομάδα (μελέτη GS-US-174-0108)

Η μελέτη GS-US-174-0108 είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ενεργοποιημένη μελέτη που αξιολογεί την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του tenofovir disoproxil (n = 45), της emtricitabine συν το tenofovir disoproxil (n = 45), και του entecavir (n = 22), σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Στο σκέλος θεραπείας με tenofovir disoproxil, οι ασθενείς είχαν μέση βαθμολογία CPT των 7,2, η μέση HBV DNA των 5,8 log₁₀ αντίγραφα/ml και η μέση ALT στον ορό των 61 U/l κατά την έναρξη. Σαράντα δύο τοις εκατό (19/45) των ασθενών είχαν τουλάχιστον 6 μήνες

προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στη λαμβουδίνη, το 20% (9/45) των ασθενών είχαν προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στο adefovir dipiroxil και 9 του 45 ασθενείς (20%) είχαν μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη ή/και στο adefovir dipiroxil κατά την έναρξη. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ασφάλειας ήταν η διακοπή λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας και η επιβεβαιωμένη αύξηση στην κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dl ή ο επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl.

Σε ασθενείς με βαθμούς CPT ≤ 9 , 74% (29/39) στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 94% (33/35) στην ομάδα θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil επετεύχθησαν επίπεδα HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας.

Συνολικά, τα δεδομένα που εξήχθησαν από τη μελέτη αυτή είναι υπερβολικά περιορισμένα ώστε να εξαχθούν οποιαδήποτε οριστικά συμπεράσματα σχετικά με τη σύγκριση της emtricitabine συν tenofovir disoproxil έναντι του tenofovir disoproxil (βλ. Πίνακα 8 παρακάτω).

Πίνακας 8: Παράμετροι ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο κατά την 48^η εβδομάδα

Παράμετρος	Μελέτη 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg ή 1 mg) n = 22
Αποτυχία ανεκτικότητας (μόνιμη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Επιβεβαιωμένη αύξηση της κρεατινίνης ορού $\geq 0,5$ mg/dl από την έναρξη ή επιβεβαιωμένος φώσφορος ορού < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 αντίγραφα/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Ομαλοποιημένη ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Μείωση ≥ 2 βαθμών στη CPT από την έναρξη n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Μέση αλλαγή στο βαθμό CPT από την έναρξη	-0,8	-0,9	-1,3
Μέση αλλαγή στο βαθμό ΜΗΝΤΣ (Μοντέλο Ηπατικής Νόσου Τελικού Σταδίου) από την έναρξη	-1,8	-2,3	-2,6

^a Τιμή p η οποία συγκρίνει το σκέλος που περιέχει το συνδυασμό με tenofovir έναντι του σκέλους με entecavir = 0,622,

^b Τιμή p η οποία συγκρίνει το σκέλος που περιέχει το συνδυασμό με tenofovir έναντι του σκέλους με entecavir = 1,000.

Εμπειρία πέραν των 48 εβδομάδων στη μελέτη GS-US-174-0108

Χρησιμοποιώντας μια ανάλυση του τύπου μη ολοκληρώσαντες/αλλαγή = αποτυχία, 50% (21/42) των ατόμων που έλαβαν tenofovir disoproxil, 76% (28/37) των ατόμων που έλαβαν emtricitabine συν tenofovir disoproxil και 52% (11/21) των ατόμων που έλαβαν entecavir πέτυχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml την 168^η εβδομάδα.

Εμπειρία σε ασθενείς με ΗΒΒ με αντοχή στη λαμβουδίνη την 240^η εβδομάδα (μελέτη GS-US-174-0121)
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tenofovir disoproxil 245 mg αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (GS-US-174-0121) σε ΗΒεΑg θετικούς και ΗΒεΑg αρνητικούς ασθενείς (n = 280) με αντιροπούμενη ηπατική νόσο, ιαμία (HBV DNA \geq 1.000 IU/ml) και γονοτυπικές ενδείξεις αντίστασης στη λαμβουδίνη (rtM204I/V +/- rtL180M). Μόνο πέντε ασθενείς είχαν μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στο adefovir κατά την έναρξη. Εκατόν σαράντα ένα και 139 ενήλικα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε ένα σκέλος θεραπείας tenofovir disoproxil και emtricitabine συν tenofovir disoproxil, αντίστοιχα. Τα δημογραφικά δεδομένα κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας: Κατά την έναρξη, 52,5% των ατόμων ήταν ΗΒεΑg αρνητικά, 47,5% ήταν ΗΒεΑg θετικά, το μέσο επίπεδο HBV DNA ήταν 6,5 log₁₀ αντίγραφα/ml, και η μέση ALT ήταν 79 U/l, αντίστοιχα.

Μετά από 240 εβδομάδες θεραπείας, 117 από 141 άτομα (83%) που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml, και 51 από 79 άτομα (65%) είχαν ομαλοποίηση της ALT. Μετά από 240 εβδομάδες θεραπείας με emtricitabine συν tenofovir disoproxil, 115 από 139 άτομα (83%) είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml, και 59 από 83 άτομα (71%) είχαν ομαλοποίηση της ALT. Μεταξύ των ΗΒεΑg θετικών ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil, 16 από 65 άτομα (25%) εμφάνισαν ΗΒεΑg αρνητικοποίηση, και 8 από 65 άτομα (12%) εμφάνισαν αντι-ΗΒε ορομετατροπή μέχρι την 240^η εβδομάδα. Στα ΗΒεΑg θετικά άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε emtricitabine συν tenofovir disoproxil, 13 από 68 άτομα (19%) εμφάνισαν ΗΒεΑg αρνητικοποίηση, και 7 από 68 άτομα (10%) εμφάνισαν αντι-ΗΒε ορομετατροπή μέχρι την 240^η εβδομάδα. Δύο άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε tenofovir disoproxil εμφάνισαν ΗΒsΑg αρνητικοποίηση μέχρι την 240^η εβδομάδα, αλλά όχι ορομετατροπή σε αντι-ΗΒs. Πέντε άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε emtricitabine συν tenofovir disoproxil εμφάνισαν ΗΒsΑg αρνητικοποίηση, με 2 από αυτά τα 5 άτομα να εμφανίζουν ορομετατροπή σε αντι-ΗΒs.

Κλινική αντοχή

Τετρακόσιοι είκοσι έξι ΗΒεΑg αρνητικοί (GS-US-174-0102, n = 250) και ΗΒεΑg θετικοί (GS-US-174-0103, n = 176) ασθενείς αρχικά τυχαιοποιημένοι σε διπλή τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil και οι οποίοι μετά άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil αξιολογήθηκαν για γονοτυπικές μεταβολές στην HBV πολυμεράση κατά την έναρξη. Γονοτυπικές αξιολογήσεις που διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η (n = 39), την 96^η (n = 24), την 144^η (n = 6), την 192^η (n = 5), την 240^η (n = 4), την 288^η (n = 6) και την 384^η εβδομάδα (n = 2) μονοθεραπείας με tenofovir disoproxil έδειξαν ότι δεν αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Διακόσιοι δέκα πέντε ΗΒεΑg αρνητικοί (GS-US-174-0102, n = 125) και ΗΒεΑg θετικοί (GS-US-174-0103, n = 90) ασθενείς αρχικά τυχαιοποιημένοι σε διπλή τυφλή θεραπεία με adefovir dipiroxil και οι οποίοι μετά άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil αξιολογήθηκαν για γονοτυπικές μεταβολές στην HBV πολυμεράση κατά την έναρξη. Γονοτυπικές αξιολογήσεις που διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η (n = 16), την 96^η (n = 5), την 144^η (n = 1), την 192^η (n = 2), την 240^η (n = 1), την 288^η (n = 1) και την 384^η εβδομάδα (n = 2) μονοθεραπείας με tenofovir disoproxil έδειξαν ότι δεν αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Στη μελέτη GS-US-174-0108, 45 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 9 ασθενών με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη ή/και στο adefovir dipiroxil κατά την έναρξη) έλαβαν tenofovir disoproxil για έως 168 εβδομάδες. Ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία ήταν διαθέσιμα για 6 από 8 ασθενείς με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml την 48^η εβδομάδα. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil. Γονοτυπική ανάλυση πραγματοποιήθηκε για 5 άτομα στο σκέλος του tenofovir disoproxil μετά την 48^η εβδομάδα. Δεν εντοπίστηκαν σε κανένα άτομο υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεόμενες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Στη μελέτη GS-US-174-0121, 141 ασθενείς με υποκαταστάσεις αντοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη έλαβαν tenofovir disoproxil για έως 240 εβδομάδες. Συσσωρευτικά, υπήρξαν 4 ασθενείς οι

οποίοι εμφάνισαν ιαιμικό επεισόδιο (HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml) στο τελευταίο χρονικό σημείο της αγωγής τους με tenofovir disoproxil. Μεταξύ αυτών, δεδομένα ακολουθίας από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία ήταν διαθέσιμα για 2 από τους 4 ασθενείς. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Σε μια παιδιατρική μελέτη (GS-US-174-0115), 52 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 6 ασθενών με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη) αρχικά έλαβαν τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil για έως 72 εβδομάδες και στη συνέχεια 51/52 ασθενείς άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Γονοτυπικές αξιολογήσεις διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς εντός της ομάδας αυτής με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η εβδομάδα (n = 6), κατά την 72^η εβδομάδα (n = 5), κατά την 96^η εβδομάδα (n = 4), κατά την 144^η εβδομάδα (n = 2) και κατά την 192^η εβδομάδα (n = 3). Πενήντα τέσσερις ασθενείς (μεταξύ των οποίων 2 ασθενείς με μεταλλάξεις αντοχής στη λαμβουδίνη κατά την έναρξη) αρχικά έλαβαν τυφλή θεραπεία με εικονικό φάρμακο για 72 εβδομάδες, και 52/54 ασθενείς ακολούθησαν με tenofovir disoproxil (ομάδα PLB-tenofovir disoproxil). Γονοτυπικές αξιολογήσεις διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς εντός της ομάδας αυτής με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 96^η εβδομάδα (n = 17), κατά την 144^η εβδομάδα (n = 7) και κατά την 192^η εβδομάδα (n = 8). Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με αντοχή στο tenofovir disoproxil.

Σε μία παιδιατρική μελέτη (GS-US-174-0144), τα ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία από ασθενείς που έλαβαν τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν διαθέσιμα για 9 από 10 ασθενείς την εβδομάδα 48 με HBV DNA > 400 αντίγραφα/ml στο πλάσμα. Τα ανά ζεύγη γονοτυπικά δεδομένα από απομονωμένα στελέχη του ιού HBV κατά την έναρξη και υπό θεραπεία από ασθενείς που άλλαξαν σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil από τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF) ή από εικονικό φάρμακο (ομάδα PLB-TDF) μετά από τουλάχιστον 48 εβδομάδες τυφλής θεραπείας ήταν διαθέσιμα για 12 από 16 ασθενείς την εβδομάδα 96, 4 από 6 ασθενείς την εβδομάδα 144 και 4 από 4 ασθενείς την εβδομάδα 192 με HBV DNA >400 αντίγραφα/ml στο πλάσμα. Δεν εντοπίστηκαν στα απομονωμένα αυτά στελέχη υποκαταστάσεις αμινοξέων συνδεδεμένες με αντοχή στο tenofovir disoproxil έως τις εβδομάδες 48, 96, 144 ή 192.

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1: Στη μελέτη GS-US-104-0321, 87 ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 και είχαν δεχθεί αγωγή στο παρελθόν έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 45) ή εικονικό φάρμακο (n = 42) σε συνδυασμό με μια βελτιστοποιημένη βασική θεραπεία (OBR) για 48 εβδομάδες. Λόγω των περιορισμών της μελέτης, δεν καταδείχθηκε όφελος του tenofovir disoproxil έναντι του εικονικού φαρμάκου με βάση τα επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την 24^η εβδομάδα. Ωστόσο, αναμένεται όφελος για τον έφηβο πληθυσμό με βάση την παρέκταση δεδομένων των ενηλίκων και συγκριτικών φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ή εικονικό φάρμακο, η μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,004 και -0,809, ενώ η μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z ήταν -0,866 και -0,584, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μέσες μεταβολές κατά την 48^η εβδομάδα (τέλος της διπλής τυφλής φάσης) ήταν -0,215 και -0,165 στη βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και -0,254 και -0,179 στην ολοσωματική βαθμολογία BMD Z για τις ομάδες tenofovir disoproxil και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το μέσο ποσοστό ενίσχυσης της ΟΠ ήταν μικρότερο στην ομάδα του tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Κατά την 48^η εβδομάδα, έξι έφηβοι στην ομάδα του tenofovir disoproxil και ένας έφηβος στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν σημαντική απώλεια ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (καθοριζόμενη ως απώλεια > 4%). Μεταξύ 28 ασθενών που έλαβαν 96 εβδομάδες θεραπείας με tenofovir disoproxil, οι βαθμολογίες BMD Z μειώθηκαν κατά -0,341 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και -0,458 για ολόκληρο το σώμα.

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 97 ασθενείς που είχαν ήδη δεχθεί αγωγή στο παρελθόν, ηλικίας 2 έως < 12 ετών, με σταθερή ιολογική καταστολή με αγωγές που περιείχαν σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη τυχαιοποιήθηκαν είτε για αντικατάσταση της σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης με tenofovir disoproxil (n = 48) είτε για συνέχιση της αρχικής τους αγωγής (n = 49) για 48 εβδομάδες. Κατά την 48^η εβδομάδα, 83% των ασθενών στην θεραπεία με tenofovir disoproxil και 92% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml. Η διαφορά στην αναλογία των ασθενών που διατήρησαν < 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η εβδομάδα επηρεάστηκε κυρίως από τον υψηλότερο αριθμό των διακοπών στην ομάδα με tenofovir disoproxil. Όταν αποκλείστηκαν τα ελλιπή δεδομένα, 91% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 94% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 48^η εβδομάδα.

Μειώσεις της ΟΠ έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ή με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη, η μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν -1,034 και -0,498, ενώ η μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z ήταν -0,471 και -0,386, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μέσες μεταβολές κατά την 48^η εβδομάδα (τέλος της τυχαιοποιημένης φάσης) ήταν 0,032 και 0,087 στη βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και -0,184 και -0,027 στην ολοσωματική βαθμολογία BMD Z για τις ομάδες tenofovir disoproxil και σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης, αντίστοιχα. Το μέσο ποσοστό ενίσχυσης της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά την 48^η εβδομάδα ήταν παρόμοιο μεταξύ της ομάδας θεραπείας με tenofovir disoproxil και της ομάδας θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη. Η ολοσωματική ενίσχυση της οστικής πυκνότητας ήταν μικρότερη στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη. Ένα άτομο που έλαβε αγωγή με tenofovir disoproxil παρουσίασε σημαντική (> 4%) απώλεια της ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και κανένα άτομο που έλαβε αγωγή με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη δεν παρουσίασε σημαντική απώλεια κατά την 48^η εβδομάδα. Οι βαθμολογίες BMD Z μειώθηκαν κατά -0,012 για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και κατά -0,338 για ολόκληρο το σώμα στα 64 άτομα που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil για 96 εβδομάδες. Οι βαθμολογίες BMD Z δεν προσαρμόστηκαν για ύψος και βάρος.

Στη μελέτη GS-US-104-0352, 8 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς (9,0%) που εκτέθηκαν στο tenofovir disoproxil διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πέντε ασθενείς (5,6%) είχαν εργαστηριακά ευρήματα που ήταν κλινικά συμβατά με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, 4 εκ των οποίων διέκοψαν τη θεραπεία με το tenofovir disoproxil (διάμεση έκθεση στο tenofovir disoproxil 331 εβδομάδες).

Χρόνια ηπατίτιδα Β: Στη μελέτη GS-US-174-0115, 106 HBeAg αρνητικοί και HBeAg θετικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με χρόνια λοίμωξη από τον ιό HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ αντίγραφα/ml, υψηλά επίπεδα ALT στον ορό ($\geq 2 \times$ ΑΦΟ) ή ιστορικό υψηλών επιπέδων ALT στον ορό κατά τους τελευταίους 24 μήνες] έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) ή εικονικό φάρμακο (n = 54) για 72 εβδομάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με tenofovir disoproxil, αλλά μπορούσαν να έχουν λάβει θεραπείες με βάση την ιντερφερόνη (> 6 μήνες πριν από τη διαλογή) ή οποιαδήποτε άλλη από του στόματος θεραπεία κατά του HBV με νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια που δεν περιείχε tenofovir disoproxil (> 16 εβδομάδες πριν από τη διαλογή). Κατά την 72^η εβδομάδα, συνολικά 88% (46/52) των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 0% (0/54) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml. Εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό (26/35) των ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν ομαλοποιημένη ALT κατά την 72^η εβδομάδα σε σύγκριση με 31% (13/42) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με το tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους πρωτοθεραπευόμενους με νουκλεοσ(τ)ίδια ασθενείς (n = 20) και στους ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια (n = 32), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με αντοχή στη λαμβουδίνη (n = 6). Ενενήντα πέντε τοις εκατό των πρωτοθεραπευόμενων με νουκλεοσ(τ)ίδια ασθενών, 84% των ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια και 83% των ασθενών με αντοχή στη λαμβουδίνη πέτυχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 72^η εβδομάδα. Τριάντα ένας από τους 32 ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη. Κατά την 72^η εβδομάδα, 96% (27/28) των

ανοσολογικά ενεργών ασθενών (HBV DNA $\geq 10^5$ αντίγραφα/ml, ALT στον ορό $> 1,5 \times \text{ΑΦΟ}$) στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 0% (0/32) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml. Εβδομήντα πέντε τοις εκατό (21/28) των ανοσολογικά ενεργών ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν φυσιολογική ALT κατά την 72^η εβδομάδα σε σύγκριση με 34% (11/32) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μετά από 72 εβδομάδες τυφλής τυχαιοποιημένης θεραπείας, κάθε ασθενής μπορούσε να αλλάξει σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil έως την 192^η εβδομάδα. Μετά την 72^η εβδομάδα, διατηρήθηκε η ιολογική καταστολή για όσους ασθενείς ελάμβαναν διπλή τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ακολουθούμενη από θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): 86,5% (45/52) των ασθενών στην ομάδα tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 192^η εβδομάδα. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά την περίοδο της διπλής τυφλής θεραπείας, η αναλογία ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml αυξήθηκε δραματικά μετά την έναρξη θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα PLB-tenofovir disoproxil): 74,1% (40/54) των ασθενών στην ομάδα PLB-tenofovir disoproxil είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml κατά την 192^η εβδομάδα. Η αναλογία ασθενών με ομαλοποιημένη ALT κατά την 192^η εβδομάδα στην ομάδα tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil ήταν 75,8% (25/33) μεταξύ όσων ήταν HBeAg θετικοί κατά την έναρξη και 100,0% (2 από 2 ασθενείς) μεταξύ όσων ήταν HBeAg αρνητικοί κατά την έναρξη. Παρόμοια ποσοστά ασθενών στις ομάδες tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil και PLB-tenofovir disoproxil (37,5% και 41,7% αντίστοιχα) παρουσίασαν ορομετατροπή σε αντι-HBe έως την 192^η εβδομάδα.

Τα δεδομένα οστικής πυκνότητας (ΟΠ) από τη μελέτη GS-US-174-0115 συνοψίζονται στον Πίνακα 9:

Πίνακας 9: Αξιολόγηση οστικής πυκνότητας κατά την έναρξη, την 72^η και την 192^η εβδομάδα

	Έναρξη		Εβδομάδα 72		Εβδομάδα 192	
	Tenofovir disoproxil-Tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-Tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-Tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) ^α	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Αλλαγή μέσης βαθμολογίας BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) από την έναρξη ^α	ΔΕ	ΔΕ	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z (SD) ^α	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Αλλαγή μέσης ολοσωματικής βαθμολογίας BMD Z (SD) από την έναρξη ^α	ΔΕ	ΔΕ	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Τουλάχιστον 6% μείωση BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ^β	ΔΕ	ΔΕ	1,9% (1 ασθενής)	0%	3,8% (2 ασθενείς)	3,7% (2 ασθενείς)
Τουλάχιστον 6% μείωση ολοσωματικής BMD ^β	ΔΕ	ΔΕ	0%	0%	0%	1,9% (1 ασθενής)

	Έναρξη		Εβδομάδα 72		Εβδομάδα 192	
	Tenofovir disoproxil-Tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-Tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-Tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Μέση % αύξηση BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης	ΔΕ	ΔΕ	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Μέση % αύξηση ολοσωματικής BMD	ΔΕ	ΔΕ	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

ΔΕ = Δεν εφαρμόζεται

^a Βαθμολογίες BMD Z μη προσαρμοσμένες για ύψος και βάρος

^β Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας έως την 72η εβδομάδα

Στη μελέτη GS-US-174-0144, 89 HBeAg-αρνητικοί και -θετικοί ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών με χρόνια ηπατίτιδα Β έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg έως τη μέγιστη δόση των 245 mg (n=60) ή εικονικό φάρμακο (n=29) μια φορά την ημέρα για 48 εβδομάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με tenofovir disoproxil, με HBV DNA >10⁵ αντίγραφα/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) και ALT >1,5 × το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ΑΦΟ) κατά τη διαλογή. Κατά την 48η εβδομάδα, συνολικά 77% (46/60) των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με tenofovir disoproxil και 7% (2/29) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν HBV-DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml). Εξήντα έξι τοις εκατό (38 από 58) των ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil είχαν ομαλοποιημένη ALT κατά την 48η εβδομάδα σε σύγκριση με 15% (4 από 27) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Είκοσι πέντε τοις εκατό (14 από 56) των ασθενών στην ομάδα με tenofovir disoproxil και 24% (7 από 29) των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου πέτυχαν HBeAg ορομετατροπή στην Εβδομάδα 48.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν συγκρίσιμη στους πρωτοθεραπευόμενους και προθεραπευμένους ασθενείς με 76% (38/50) των πρωτοθεραπευόμενων και 80% (8/10) των προθεραπευμένων ασθενών να επιτυγχάνουν HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με tenofovir disoproxil ήταν, επίσης, παρόμοια στους ασθενείς που ήταν HBeAg-αρνητικοί συγκριτικά με τους ασθενείς που ήταν HBeAg-θετικοί κατά την έναρξη με 77% (43/56) των HBeAg-θετικών και 75,0% (3/4) των HBeAg-αρνητικών ασθενών να επιτυγχάνει HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48. Η κατανομή των HBV γονοτύπων κατά την έναρξη ήταν παρόμοια ανάμεσα τις ομάδες TDF και εικονικού φαρμάκου. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν γονοτύπου είτε C (43,8%) είτε D (41,6%) με μικρότερη και παρόμοια συχνότητα γονοτύπων A και B (6,7% έκαστο). Μόνο 1 ασθενής που τυχαιοποιήθηκε στην ομάδα TDF ήταν γονοτύπου E στην έναρξη. Γενικά, οι ανταποκρίσεις στη θεραπεία στο tenofovir disoproxil ήταν παρόμοιες για τους γονοτύπους A, B, C και E [75-100% των ασθενών πέτυχε HBV DNA <400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) στην Εβδομάδα 48] με μικρότερο ποσοστό ανταπόκρισης στους ασθενείς με λοίμωξη γονοτύπου D (55%).

Μετά από τουλάχιστον 48 εβδομάδες τυφλής τυχαιοποιημένης θεραπείας, κάθε ασθενής μπορούσε να αλλάξει σε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil έως την εβδομάδα 192. Μετά την εβδομάδα 48, η ιολογική καταστολή διατηρήθηκε για όσους ασθενείς ελάμβαναν διπλά τυφλή θεραπεία με tenofovir disoproxil ακολουθούμενη από θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir disoproxil (ομάδα TDF-TDF): 83,3% (50/60) των ασθενών στην ομάδα TDF-TDF είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml (69 IU/ml) την εβδομάδα 192. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά την περίοδο της διπλά τυφλής θεραπείας, η αναλογία ασθενών με HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml αυξήθηκε σημαντικά μετά τη λήψη θεραπείας ανοικτής επισήμανσης με TDF (ομάδα PLB-TDF): 62,1% (18/29) των ασθενών στην ομάδα PLB-TDF είχαν HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 192. Η αναλογία ασθενών με ομαλοποιημένη ALT κατά την εβδομάδα 192 στις ομάδες TDF-TDF και PLB-TDF ήταν 79,3% και 59,3%, αντίστοιχα (βάσει των κριτηρίων του κεντρικού εργαστηρίου). Παρόμοια ποσοστά ασθενών στις ομάδες TDF-TDF και PLB-TDF (33,9% και 34,5%, αντίστοιχα) παρουσίασαν HBeAg ορομετατροπή έως την εβδομάδα 192. Κανένας ασθενής σε καμία ομάδα θεραπείας δεν είχε παρουσιάσει HBsAg ορομετατροπή την εβδομάδα 192. Τα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία με tenofovir disoproxil την εβδομάδα 192

διατηρήθηκαν για όλους τους γονότυπους A, B και C (80-100%) στην ομάδα TDF-TDF. Την εβδομάδα 192, εξακολουθεί να παρατηρείται χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης στους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου D (77%), αλλά με βελτίωση σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της εβδομάδας 48 (55%).

Τα δεδομένα οστικής πυκνότητας (ΟΠ) από τη μελέτη GS-US-174 0144 συνοψίζονται στον Πίνακα 10:

Πίνακας 10: Αξιολόγηση οστικής πυκνότητας κατά την έναρξη, στην Εβδομάδα 48 και στην Εβδομάδα 192

	Έναρξη		Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 192	
	TDF	PLB	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF
Μέση βαθμολογία BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD)	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Αλλαγή μέσης βαθμολογίας BMD Z οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (SD) από την έναρξη	ΔΕ	ΔΕ	-0,03 (0,464)	-0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Μέση ολοσωματική βαθμολογία BMD Z (SD)	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Αλλαγή μέσης ολοσωματικής βαθμολογίας BMD Z (SD) από την έναρξη	ΔΕ	ΔΕ	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Συγκεντρωτική συχνότητα εμφάνισης μείωσης $\geq 4\%$ από την έναρξη στη BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ^a	ΔΕ	ΔΕ	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Συγκεντρωτική συχνότητα εμφάνισης μείωσης $\geq 4\%$ από την έναρξη στην ολοσωματική BMD ^a	ΔΕ	ΔΕ	6,7%	0%	6,7%	0%
Μέση % αύξηση BMD οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης	ΔΕ	ΔΕ	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Μέση % αύξηση ολοσωματικής BMD	ΔΕ	ΔΕ	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

ΔΕ = Δεν εφαρμόζεται

^a Κανένας επιπλέον ασθενής δεν είχε μείωση $\geq 4\%$ στη BMD πέραν της εβδομάδας 48.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Viread σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη λοίμωξη από τον ιό HIV και στη χρόνια ηπατίτιδα Β (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το tenofovir disoproxil είναι ένα υδατοδιαλυτό εστερικό προφάρμακο το οποίο μετατρέπεται ταχέως *in vivo* σε tenofovir και φορμαλδεϋδη.

Το tenofovir μετατρέπεται ενδοκυτταρικά σε tenofovir monophosphate και στη δραστική ουσία το tenofovir diphosphate.

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση του tenofovir disoproxil από του στόματος σε ασθενείς με HIV, το tenofovir disoproxil απορροφάται γρήγορα και μετατρέπεται σε tenofovir. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων tenofovir disoproxil μαζί με γεύμα σε ασθενείς με HIV είχε ως αποτέλεσμα μέσες τιμές (% CV) tenofovir C_{max} , AUC και C_{min} 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml και 64,4 (39,4%) ng/ml αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του tenofovir παρατηρούνται στον ορό μέσα σε μια ώρα από τη λήψη του φαρμάκου από ασθενείς σε νηστεία και μέσα σε δυο ώρες όταν λαμβάνεται με την τροφή. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του tenofovir από το tenofovir disoproxil σε ασθενείς σε νηστεία ήταν περίπου 25%. Η χορήγηση του tenofovir disoproxil μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά επαύξησε την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα, αυξάνοντας την AUC του tenofovir κατά 40% περίπου και τη C_{max} κατά 14% περίπου. Μετά την πρώτη δόση tenofovir disoproxil σε ασθενείς μετά από γεύμα, η μέση C_{max} στον ορό κυμαινόταν από 213 έως 375 ng/ml. Εν τούτοις, η χορήγηση του tenofovir disoproxil με ελαφρύ γεύμα δεν επέδρασε σημαντικά στη φαρμακοκινητική του tenofovir.

Κατανομή

Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης ο όγκος κατανομής του tenofovir σε σταθερή κατάσταση υπολογίστηκε περίπου στα 800 ml/kg. Μετά τη χορήγηση tenofovir disoproxil από του στόματος το tenofovir κατανέμεται στους περισσότερους ιστούς, με υψηλότερες συγκεντρώσεις στους νεφρούς, το ήπαρ και το περιεχόμενο των εντέρων (προκλινικές μελέτες). Η *in vitro* πρωτεϊνική δέσμευση του tenofovir σε πρωτεΐνες του πλάσματος ή του ορού ήταν μικρότερη από 0,7 και 7,2% αντίστοιχα, στο εύρος συγκεντρώσεων του tenofovir από 0,01 έως 25 µg/ml.

Βιομετασχηματισμός

Σε μελέτες *in vitro* διαπιστώθηκε ότι ούτε το tenofovir disoproxil ούτε το tenofovir αποτελούν υπόστρωμα των ενζύμων CYP450. Ακόμα, σε σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις (περίπου 300 φορές) από αυτές που έχουν παρατηρηθεί *in vivo*, το tenofovir δεν ανέστειλε *in vitro* το μεταβολισμό φαρμάκων που επιτελεί οποιαδήποτε από τις κυριότερες ισομορφές του ανθρώπινου CYP450 οι οποίες συμμετέχουν στο βιομετασχηματισμό των φαρμάκων (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ή CYP1A1/2). Το tenofovir disoproxil, σε συγκέντρωση 100 µmol/l δεν είχε καμία επίδραση σε οποιαδήποτε από τις ισομορφές του CYP450, εκτός από το CYP1A1/2, όπου παρατηρήθηκε μια μικρή (6%) αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στο μεταβολισμό του υποστρώματος του CYP1A1/2. Βάσει αυτών των δεδομένων, η πιθανότητα εκδήλωσης κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων που να περιλαμβάνουν το tenofovir disoproxil και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP450 είναι μικρή.

Αποβολή

Το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών μέσω διήθησης και ενός ενεργού συστήματος σωληναριακής μεταφοράς με περίπου 70-80% της δόσης να απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης. Η συνολική κάθαρση υπολογίζεται να είναι περίπου 230 ml/h/kg (περίπου 300 ml/min). Η νεφρική κάθαρση έχει υπολογισθεί περίπου στα 160 ml/h/kg (περίπου 210 ml/min), που είναι πέραν του ρυθμού πειραματικής διήθησης. Αυτό υποδεικνύει ότι η ενεργός σωληναριακή απέκκριση αποτελεί σημαντικό μέρος της απέκκρισης του tenofovir. Κατόπιν χορήγησης από το στόμα η τελική ημίσεια ζωή του tenofovir είναι κάπου 12 έως 18 ώρες.

Οι μελέτες κατέδειξαν ότι η οδός της ενεργού σωληναριακής απέκκρισης του tenofovir εισρρέει στο εγγύς σωληναριακό κύτταρο μέσω των μεταφορέων *human organic anion transporters* (hOAT) 1 και 3 και εκκρέει στα ούρα μέσω της πολυανθεκτικής σε φάρμακα πρωτεΐνης MRP 4.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική του tenofovir ήταν ανεξάρτητη της δόσης του tenofovir disoproxil, στο δοσολογικό εύρος από 75 έως 600 mg και δεν επηρεάστηκε από την επανάληψη των δόσεων σε οποιοδήποτε δοσολογικό επίπεδο.

Ηλικία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σε ηλικιωμένους (ηλικίας πάνω από 65 ετών).

Φύλο

Περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του tenofovir στις γυναίκες δεν υποδεικνύουν σημαντικές επιδράσεις ως προς το φύλο.

Εθνικότητα

Δεν έχουν μελετηθεί οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες συγκεκριμένα σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-1: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σταθερής κατάστασης του tenofovir αξιολογήθηκαν σε 8 εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 με σωματικό βάρος ≥ 35 kg και σε 23 παιδιά ηλικίας 2 έως < 12 ετών που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 (βλ. Πίνακα 10 παρακάτω). Η έκθεση στο tenofovir που επετεύχθη σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg ή 6,5 mg/kg σωματικού βάρους tenofovir disoproxil μέχρι μια μέγιστη δόση των 245 mg ήταν παρόμοια με την έκθεση που επετεύχθη στους ενήλικες που λάμβαναν εφάπαξ ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg.

Πίνακας 11: Μέσες (\pm SD) φαρμακοκινητικές παράμετροι του tenofovir κατά ηλικιακές ομάδες για παιδιατρικούς ασθενείς

Δόση και φαρμακοτεχνική μορφή	245 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 12 έως < 18 ετών (n = 8)	6,5 mg/kg κόκκοι 2 έως < 12 ετών (n = 23)
C_{max} (μg/ml)	0,38 \pm 0,13	0,24 \pm 0,13
AUC _{tau} (μg·h/ml)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

Χρόνια ηπατίτιδα B: Η σταθερής κατάστασης έκθεση στο tenofovir στους εφήβους ασθενείς που είχαν μολυνθεί με HBV (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) που ελάμβαναν από του στόματος μια ημερήσια δόση tenofovir disoproxil 245 mg ήταν παρόμοια με την έκθεση που επετεύχθη στους ενήλικες που ελάμβαναν εφάπαξ ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg.

Η έκθεση στο tenofovir σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HBV ηλικίας 2 έως <12 ετών και λαμβάνουν από του στόματος ημερήσια δόση tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg σωματικού βάρους (δισκίο ή κοκκία) μέχρι τη μέγιστη δόση των 245 mg ήταν παρόμοια με τις εκθέσεις που επιτεύχθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 ηλικίας 2 έως <12 ετών και έχουν λάβει δόση tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg μία φορά την ημέρα έως τη μέγιστη δόση του tenofovir disoproxil 245 mg.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tenofovir καθορίστηκαν μετά την χορήγηση μίας δόσης tenofovir disoproxil 245 mg σε 40 ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν μολυνθεί με HIV ή HBV και εμφανίζουν ποικίλου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία που καθορίστηκε σύμφωνα με την κάθαρση

κρεατινίνης ενηλίκων κατά την έναρξη (CrCl) (φυσιολογική νεφρική λειτουργία όταν CrCl > 80 ml/min, ήπια με CrCl=50-79 ml/min, μέτρια με CrCl=30-49 ml/min και σοβαρή με CrCl=10-29 ml/min). Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή μέση έκθεση σε tenofovir ± σταθερά απόκλιση, αυξήθηκε από 2.185 (12%) ng·h/ml σε άτομα με CrCl > 80 ml/min σε αντίστοιχα 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng h/ml και 15.985 (45%) ng·h/ml σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Χρησιμοποιήθηκε φαρμακοκινητική διαμόρφωση των φαρμακοκινητικών δεδομένων από τη χορήγηση μονήρους δόσης σε ενήλικα άτομα χωρίς HIV και χωρίς HBV λοίμωξη με ποικίλους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας για τον καθορισμό των οδηγιών σχετικά με τη δόση και το δοσολογικό μεσοδιάστημα για ενήλικα άτομα με ποικίλους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνιστώνται δόσεις 132 mg, 65 mg και 33 mg tenofovir disoproxil κόκκοι μία φορά την ημέρα σε ενήλικες ασθενείς με υπολογισμένη κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) 30 έως 49 ml/min, 20 έως 29 ml/min ή 10 έως 19 ml/min, αντίστοιχα. Αν και αυτές οι δόσεις δεν αναμένεται να αναπαράγουν ακριβώς το φαρμακοκινητικό προφίλ του tenofovir σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που λαμβάνουν tenofovir disoproxil 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, θεωρούνται ότι αντιπροσωπεύουν τη βέλτιστη ισορροπία οφέλους και κινδύνου για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (NNTΣ) (CrCl < 10 ml/min) που έχουν ανάγκη αιμοκάθαρσης, μια δόση 16,5 mg tenofovir disoproxil μετά την ολοκλήρωση της αιμοκάθαρσης προβλέπεται ότι θα περιορίσει τη συστηματική συσσώρευση του tenofovir σε εκθέσεις περίπου 2-πλάσιες σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρούνται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που λαμβάνουν tenofovir disoproxil 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Αυτή η δοσολογική οδηγία εξισορροπεί την ανάγκη περιορισμού της συσσώρευσης του φαρμάκου επιχειρώντας να διατηρηθούν επαρκείς συγκεντρώσεις του tenofovir κατά το δοσολογικό μεσοδιάστημα, παρόμοιες με τις κατώτατες συγκεντρώσεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που λαμβάνουν tenofovir disoproxil 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Η φαρμακοκινητική του tenofovir σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min και σε ασθενείς με NNTΣ που αντιμετωπίζεται με περιτοναϊκή ή άλλες μορφές διάλυσης δεν έχει μελετηθεί.

Η φαρμακοκινητική του tenofovir σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για να γίνουν δοσολογικές συστάσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες ασθενείς με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, οι οποίοι δεν είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV ή HBV χορηγήθηκε μονήρης δόση 245 mg tenofovir disoproxil σύμφωνα με την κατάταξη Child-Pugh-Turcotte (CPT). Η φαρμακοκινητική του tenofovir δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, υποδεικνύοντας ότι, στα άτομα αυτά δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Οι μέσες τιμές (%CV) C_{max} και AUC_{0-∞} του tenofovir ήταν 223 (34,8%) ng·h/ml και 2.050 (50,8%) ng·h/ml αντίστοιχα, σε φυσιολογικά άτομα σε σύγκριση με τις τιμές 289 (46,0%) ng·h/ml και 2.310 (43,5%) ng·h/ml σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 305 (24,8%) ng·h/ml και 2.740 (44,0%) ng·h/ml σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ενδο-κυτταρικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε μη πολλαπλασιαζόμενα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) η ημίσεια ζωή του tenofovir diphosphate ανευρέθηκε περίπου στις 50 ώρες, ενώ η ημίσεια ζωή σε PBMCs τα οποία είχαν υποστεί διέγερση με φυτοαιμοσυγκολλητίνη ανευρέθηκε περίπου στις 10 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πιθήκους σε επίπεδα έκθεσης μεγαλύτερα από ή ίσα με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, συμπεριλαμβάνουν νεφρική και οστική τοξικότητα και μια ελάττωση στη συγκέντρωση φωσφόρου ορού. Η οστική τοξικότητα διαγνώστηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και ελάττωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) (αρουραίοι και σκύλοι). Η οστική τοξικότητα σε νεαρούς ενήλικες αρουραίους και σκύλους παρουσιάστηκε σε εκθέσεις ≥ 5 φορές την έκθεση σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς. Οστική τοξικότητα παρουσιάστηκε σε νεαρούς μολυσμένους πίθηκους σε πολύ υψηλές εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση (≥ 40 φορές την έκθεση σε ασθενείς). Τα ευρήματα των μελετών στους αρουραίους και τους πιθήκους έδειξαν φαρμακοεξαρτώμενη ελάττωση της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου, με πιθανή δευτερογενή μείωση της ΟΠ.

Μελέτες γονοτοξικότητας κατέδειξαν θετικά αποτελέσματα στην *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος ποντικού, αμφίβολα αποτελέσματα σε ένα από τα στελέχη που χρησιμοποιήθηκαν στο τεστ Ames και ήπια θετικά αποτελέσματα στη δοκιμασία UDS σε πρωτογενή ηπατοκύτταρα αρουραίου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού οστών ποντικού.

Μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς έδειξαν μόνο χαμηλή συχνότητα εμφάνισης όγκων του δωδεκαδακτύλου σε υπερβολικά υψηλή δόση σε ποντικούς. Αυτοί οι όγκοι δεν φαίνεται να σχετίζονται με ανθρώπους.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, το tenofovir disoproxil μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε περι- και μεταγεννητικές μελέτες τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Η δραστική ουσία tenofovir disoproxil και τα κύρια προϊόντα μετασχηματισμού της είναι ανθεκτικά στο περιβάλλον.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αιθυλοκυτταρίνη (E462)
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463)
Μαννιτόλη (E421)
Διοξείδιο του πυριτίου (E551)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πώμα ασφαλείας για παιδιά φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο, που περιέχει 60 g κόκκων και ένα δοσιμετρικό κοχλιάριο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/200/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 5 Φεβρουαρίου 2002
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Δεκεμβρίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Γερμανία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viread 123 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
tenofovir disoproxil

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 123 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
30 δισκία.

90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
90 (3 φιάλες των 30) δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/200/004 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/01/200/005 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viread 123 mg [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viread 163 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
tenofovir disoproxil

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 163 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
30 δισκία.

90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

90 (3 φιάλες των 30) δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/200/006 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/01/200/007 90 (3 φιάλες των) 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viread 163 mg [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viread 204 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
tenofovir disoproxil

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 204 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
30 δισκία.

90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

90 (3 φιάλες των 30) δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/200/008 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/01/200/009 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viread 204 mg [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viread 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
tenofovir disoproxil

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 245 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
30 δισκία.

90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
90 (3 φιάλες των 30) δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/200/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/01/200/002 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viread 245 mg [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viread 33 mg/g κόκκοι
tenofovir disoproxil

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δοσιμετρικό κοχλιάριο παρέχει ένα γραμμάριο κόκκων που περιέχει 33 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μαννιτόλη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 g κόκκοι.

Χρησιμοποιήστε το παρεχόμενο δοσιμετρικό κοχλιάριο.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/200/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viread κόκκοι [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Viread 123 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία tenofovir disoproxil

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν το παιδί σας αρχίσει να παίρνει αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. (βλ. παράγραφο 4).

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Viread και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας πάρει το Viread
3. Πώς το παιδί σας να πάρει το Viread
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Viread
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Viread και ποια είναι η χρήση του

Το Viread περιέχει τη δραστική ουσία *tenofovir disoproxil*. Αυτή η δραστική ουσία είναι ένα *αντιρετροϊκό* ή αντι-ικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV ή HBV ή και τα δύο. Το tenofovir είναι *νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης*, ευρέως γνωστό ως NRTI και λειτουργεί παρεμβαίνοντας στη φυσιολογική λειτουργία ενός ενζύμου (στον HIV *ανάστροφη μεταγραφάση*, στην ηπατίτιδα B *DNA πολυμεράση*) τα οποία είναι ουσιώδη για την αναπαραγωγή του ιού. Στον HIV, το Viread πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Τα Viread 123 mg δισκία είναι αγωγή για την λοίμωξη από τον HIV (Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας).

Τα Viread 123 mg δισκία προορίζονται για χρήση στα παιδιά. Είναι κατάλληλα μόνο για:

- **παιδιά ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών**
- **που ζυγίζουν από 17 kg έως λιγότερο από 22 kg**
- **τα οποία έχουν ήδη λάβει θεραπεία με άλλα φάρμακα για HIV τα οποία δεν είναι πλέον πλήρως αποτελεσματικά λόγω ανάπτυξης αντοχής ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Τα Viread 123 mg δισκία είναι, επίσης, αγωγή για τη χρόνια ηπατίτιδα B, λοίμωξη με HBV (ιός ηπατίτιδας B).

Τα Viread 123 mg δισκία προορίζονται για χρήση στα παιδιά. Είναι κατάλληλα μόνο για:

- **παιδιά ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών**
- **που ζυγίζουν από 17 kg έως λιγότερο από 22 kg**

Το παιδί σας δεν χρειάζεται να έχει HIV για να λάβει αγωγή με Viread για HBV.

Το φάρμακο αυτό δεν αποτελεί θεραπεία της HIV λοίμωξης. Ενώ λαμβάνει Viread εξακολουθεί να υπάρχει κίνδυνος το παιδί σας να αναπτύξει λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη. Το παιδί σας μπορεί επίσης να μεταδώσει HBV σε άλλους, γι' αυτό είναι σημαντικό να λαμβάνετε τις απαραίτητες προφυλάξεις για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας πάρει το Viread

Μην δώσετε το Viread

- Σε περίπτωση αλλεργίας του παιδιού σας στο tenofovir, tenofovir disoproxil ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου που αναφέρονται στην παράγραφο 6.
- Αν αυτό ισχύει για το παιδί σας, ενημερώστε αμέσως το γιατρό του και μην δώσετε το Viread.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Στον HIV, τα Viread 123 mg δισκία είναι κατάλληλα μόνο για παιδιά που έχουν ήδη λάβει θεραπεία με άλλα φάρμακα για HIV τα οποία δεν είναι πλέον πλήρως αποτελεσματικά λόγω ανάπτυξης αντοχής ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Ελέγξτε την ηλικία και το βάρος του παιδιού σας για να δείτε εάν τα Viread 123 mg δισκία είναι κατάλληλα, βλ. *Παιδιά και έφηβοι*.

Το Viread δεν μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV σε άλλους μέσω σεξουαλικής επαφής ή μόλυνσης του αίματος. Πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε προφυλάξεις προκειμένου να το αποφύγετε.

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό του παιδιού σας προτού δώσετε το Viread.

- **Αν το παιδί σας είχε στο παρελθόν κάποια νεφρική πάθηση ή αν οι εξετάσεις έδειξαν ότι έχει πρόβλημα με τους νεφρούς του.** Το Viread δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με υπάρχοντα νεφρικά προβλήματα. Το Viread ενδέχεται να επηρεάσει τους νεφρούς του παιδιού σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός του παιδιού σας θα ζητήσει ενδεχομένως ορισμένες εξετάσεις αίματος για να αξιολογήσει τη λειτουργία των νεφρών του παιδιού σας. Ενδέχεται επίσης ο γιατρός του παιδιού σας να ζητήσει εξετάσεις αίματος καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να παρακολουθεί πώς λειτουργούν οι νεφροί του παιδιού σας.

Το Viread δεν χορηγείται συνήθως, όταν το παιδί σας ήδη παίρνει άλλα φάρμακα που ενδέχεται να βλάψουν τους νεφρούς του (βλ. *Άλλα φάρμακα και Viread*). Αν παρ' όλα αυτά η χορήγησή του κριθεί απαραίτητη, ο γιατρός του παιδιού σας θα παρακολουθεί τη νεφρική λειτουργία του παιδιού σας σε εβδομαδιαία βάση.

- **Αν το παιδί σας υποφέρει από οστεοπόρωση, έχει ιστορικό καταγμάτων των οστών ή έχει προβλήματα με τα οστά του.**

Προβλήματα οστών (που εκδηλώνονται ως επίμονος ή επιδεινούμενος πόνος στα οστά και καταλήγουν μερικές φορές σε κατάγματα) μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας της βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας έχει πόνο στα οστά ή κατάγματα.

Το tenofovir disoproxil μπορεί επίσης να προκαλέσει απώλεια οστικής πυκνότητας. Η πιο έντονη απώλεια οστικής πυκνότητας παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες όταν οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης.

Γενικά, υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με τις επιδράσεις του tenofovir disoproxil στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

Ορισμένοι ενήλικες ασθενείς με HIV που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του

οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας.

- **Συζητήστε με το γιατρό του παιδιού σας, αν το παιδί σας έχει ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας.** Ασθενείς με ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C, οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών επιπλοκών. Αν το παιδί σας έχει λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ο γιατρός του παιδιού σας θα κρίνει με προσοχή σχετικά με το ποια είναι η καλύτερη θεραπεία για εκείνο. Αν το παιδί έχει ιστορικό ηπατικής νόσου ή λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β, ο γιατρός του παιδιού σας θα το υποβάλει σε εξετάσεις αίματος για να παρακολουθεί την ηπατική του λειτουργία.
- **Να προσέχετε τις λοιμώξεις.** Αν το παιδί σας πάσχει από προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και έχει κάποια λοίμωξη, ενδέχεται να εκδηλώσει συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής ή επιδείνωση των συμπτωμάτων προϋπάρχουσας λοίμωξης αφού ξεκινήσει θεραπεία με Viread. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να υποδηλώνουν ότι το ανοσοποιητικό σύστημα του παιδιού σας έχει ενισχυθεί και καταπολεμά τη λοίμωξη. Είναι πιθανό το παιδί σας να εμφανίσει σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης λίγο μετά την έναρξη θεραπείας με Viread. Αν παρατηρήσετε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης, ενημερώστε αμέσως το γιατρό του παιδιού σας.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων από το παιδί σας για τη θεραπεία της HIV λοίμωξής του. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε ότι το παιδί σας παρουσιάζει οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό του παιδιού σας αμέσως για να σας συμβουλευθεί για την απαραίτητη αγωγή.

Παιδιά και έφηβοι

Τα Viread 123 mg δισκία είναι **κατάλληλα μόνο** για:

- **παιδιά που έχουν προσβληθεί από HIV-1 ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών βάρους 17 kg έως λιγότερο των 22 κιλών που έχουν ήδη λάβει θεραπεία με άλλα φάρμακα για τον HIV, τα οποία δεν είναι πλέον πλήρως αποτελεσματικά λόγω της ανάπτυξης αντοχής, ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.**
- **παιδιά που έχουν προσβληθεί από HBV ηλικίας 6 ετών έως κάτω των 12 ετών βάρους 17 kg έως λιγότερο των 22 κιλών**

Τα Viread 123 mg δισκία **δεν** είναι κατάλληλα για τις ακόλουθες ομάδες:

- **Δεν προορίζονται για** παιδιά που ζυγίζουν κάτω από 17 kg ή 22 kg και άνω. Επικοινωνήστε με το γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας βρίσκεται εκτός του επιτρεπόμενου βάρους.
- **Δεν προορίζονται για** παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 6 ετών ή 12 ετών και άνω.

Για τη δοσολογία, βλ. παράγραφο 3, *Πώς το παιδί σας να πάρει το Viread.*

Άλλα φάρμακα και Viread

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας εάν το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα.

- **Μην σταματήσετε οποιαδήποτε αντι-HIV φάρμακα** που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός του παιδιού σας κατά την έναρξη της θεραπείας με Viread εάν έχετε HBV και HIV.
- **Μην δώσετε το Viread** αν το παιδί σας παίρνει ήδη άλλα φάρμακα τα οποία περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide. Μην δώσετε το Viread μαζί με φάρμακα τα οποία περιέχουν adefovir dipiroxil (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β).
- **Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό του παιδιού σας, αν το παιδί σας παίρνει άλλα φάρμακα που μπορεί να βλάψουν τους νεφρούς του.**

Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- οι αμινογλυκοσίδες, η πενταμιδίνη ή η βανκομυκίνη (για βακτηριακή λοίμωξη),
 - η αμφοτερικίνη Β (για μυκητιασική λοίμωξη),
 - η φοσκαρνέτη, η γκανσικλοβίρη ή το cidofovir (για ιογενή λοίμωξη),
 - η ιντερλευκίνη-2 (για τη θεραπεία του καρκίνου),
 - το adefovir dipiroxil (για το HBV),
 - το tacrolimus (για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος),
 - μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, για την ανακούφιση πόνων των οστών ή μυϊκών πόνων).
- **Άλλα φάρμακα που περιέχουν διδανασίνη (κατά της HIV λοίμωξης):** Η λήψη του Viread μαζί με άλλα αντικαταστάσιμα φάρμακα που περιέχουν διδανασίνη, ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της διδανασίνης στο αίμα και να μειώσει τους αριθμούς των κυττάρων CD4. Φλεγμονή του παγκρέατος και γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα), που μπορεί ενίοτε να προκαλέσει θάνατο, αναφέρθηκαν σπάνια κατά τη συνδυασμένη λήψη φαρμάκων που περιέχουν tenofovir disoproxil και διδανασίνη. Ο γιατρός του παιδιού σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν θα χορηγήσει στο παιδί σας συνδυασμούς tenofovir και διδανασίνης.
 - **Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας** εάν το παιδί σας παίρνει ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ως θεραπεία για την ηπατίτιδα C.

Το Viread με τροφή και ποτό

Δώστε το Viread με τροφή (για παράδειγμα, με ένα γεύμα ή ένα πρόχειρο γεύμα).

Κύηση και θηλασμός

Εάν το παιδί σας είναι έγκυος ή θηλάζει ή νομίζει ότι μπορεί να είναι έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού του παιδιού σας προτού πάρει αυτό το φάρμακο.

- **Εάν το παιδί σας έχει λάβει το Viread** κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης του, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να ζητήσει να κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του μωρού. Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν φάρμακα όπως το Viread (NRTIs) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον ιό υπερείχε του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Εάν το παιδί σας έχει HBV λοίμωξη και το μωρό του έλαβε θεραπεία για την πρόληψη της μετάδοσης της ηπατίτιδας Β κατά τον τοκετό, το παιδί σας μπορεί να θηλάσει το νεογνό, αλλά πρέπει πρώτα να απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας για περισσότερες πληροφορίες.
- Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

- Εάν το παιδί σας θηλάζει, ή εάν σκέπτεστε να το θηλάσετε, **μιλήστε με τον γιατρό του παιδιού σας το συντομότερο δυνατόν.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Viread μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Αν το παιδί σας αισθάνεται ζαλισμένο ενώ παίρνει το Viread, **δεν πρέπει να οδηγεί ή να κάνει ποδήλατο** και δεν πρέπει να χρησιμοποιεί εργαλεία ή μηχανές.

Το Viread περιέχει λακτόζη

Ενημερώστε το γιατρό του παιδιού σας πριν δώσετε το Viread. Εάν ο γιατρός του παιδιού σας σάς έχει πει ότι το παιδί σας έχει δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό του παιδιού σας πριν πάρει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Viread περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς το παιδί σας να πάρει το Viread

Το παιδί σας πρέπει πάντοτε να παίρνει το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού του ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

- **Παιδιά ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών που ζυγίζουν από 17 kg έως λιγότερο από 22 kg:** 1 δισκίο την ημέρα με τροφή (για παράδειγμα, με ένα γεύμα ή ένα πρόχειρο γεύμα).

Ο γιατρός του παιδιού σας θα παρακολουθεί το βάρος του.

Το παιδί σας πρέπει πάντοτε να παίρνει τη δόση που συνέστησε ο γιατρός του. Έτσι θα εξασφαλίσει ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και θα μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στην θεραπεία. Μην αλλάξετε τη δοσολογία χωρίς την εντολή του γιατρού του παιδιού σας.

Στον HIV, ο γιατρός του παιδιού σας θα συνταγογραφήσει το Viread μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Ανατρέξτε στα φύλλα οδηγιών χρήσης των άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων για οδηγίες σχετικά με τη λήψη των φαρμάκων αυτών.

Εάν το παιδί σας πάρει μεγαλύτερη δόση Viread από την κανονική

Εάν το παιδί σας πάρει κατά λάθος περισσότερα δισκία Viread απ' ό,τι πρέπει, μπορεί να διατρέχει αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσει πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Συμβουλευτείτε το γιατρό του παιδιού σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχει πάρει το παιδί σας.

Εάν το παιδί σας ξεχάσει να πάρει το Viread

Είναι σημαντικό να μην παραλειφθεί δόση Viread. Εάν το παιδί σας παραλείψει μια δόση, υπολογίστε πόση ώρα έχει περάσει από όταν έπρεπε να την είχε πάρει.

- **Εάν είναι λιγότερο από 12 ώρες** από την ώρα που συνήθως την παίρνει, το παιδί σας πρέπει να την πάρει όσο το δυνατό γρηγορότερα και στη συνέχεια να πάρει την επόμενη προγραμματισμένη δόση στην κανονική της ώρα.
- **Αν είναι περισσότερο από 12 ώρες** από την ώρα που το παιδί σας έπρεπε να την είχε πάρει, να μην πάρει τη δόση που παρέλειψε. Περιμένετε και δώστε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα. Μην δώσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάστηκε.

Αν το παιδί σας κάνει εμετό μέσα σε μία ώρα από τη λήψη του Viread, δώστε στο παιδί σας ένα άλλο δισκίο. Το παιδί σας δεν χρειάζεται να πάρει άλλο δισκίο, αν κάνει εμετό αφού έχει περάσει μία ώρα από τη λήψη του Viread.

Εάν το παιδί σας σταματήσει να παίρνει το Viread

Το παιδί σας δεν πρέπει να σταματήσει να παίρνει το Viread χωρίς να σας συμβουλευτεί ο γιατρός του παιδιού σας. Η διακοπή της θεραπείας με το Viread ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας που σας έχει συστήσει ο γιατρός του παιδιού σας.

Αν το παιδί σας έχει ηπατίτιδα Β ή HIV και ηπατίτιδα Β μαζί (συνυπάρχουσα λοίμωξη), είναι πολύ σημαντικό να μη διακόψει τη θεραπεία με το Viread χωρίς να ενημερώσετε το γιατρό του παιδιού σας. Υπήρξαν περιπτώσεις κατά τις οποίες οι εξετάσεις αίματος ή η συμπτωματολογία έδειξαν επιδείνωση της ηπατίτιδας σε ασθενείς που διέκοψαν τη λήψη Viread. Ενδέχεται το παιδί σας να χρειαστεί να κάνει εξετάσεις αίματος για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται διακοπή της θεραπείας, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει στην επιδείνωση της ηπατίτιδας του παιδιού σας.

- Ενημερώστε το γιατρό του παιδιού σας πριν το παιδί σας διακόψει το Viread για οποιοδήποτε λόγο, ειδικά αν το παιδί σας βιώνει κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες ή αν έχει άλλη νόσο.
- Ενημερώστε αμέσως το γιατρό του παιδιού σας αν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της θεραπείας από το παιδί σας, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με την ηπατίτιδα Β.
- Επικοινωνήστε με το γιατρό του παιδιού σας πριν το παιδί σας αρχίσει να παίρνει ξανά τα δισκία Viread.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του παιδιού σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός του παιδιού σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως το γιατρό του παιδιού σας

- **Η γαλακτική οξέωση** (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα) είναι μια **σπάνια** (μπορεί να επηρεάσει έως 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς) αλλά σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρος ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι πιο κάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σημεία γαλακτικής οξέωσης:
 - βαθεία, ταχεία αναπνοή
 - υπνηλία
 - ναυτία, έμετος και κοιλιακός πόνος

→ Αν νομίζετε ότι το παιδί σας πάσχει από **γαλακτική οξέωση**, ειδοποιήστε αμέσως το γιατρό του παιδιού σας.

Άλλες πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **όχι συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ασθενείς):

- **κοιλιακό άλγος** (πόνος στην κοιλιακή χώρα) λόγω φλεγμονής του παγκρέατος
- βλάβη στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **σπάνιες** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ασθενείς):

- φλεγμονή του νεφρού, **συχνοουρία και αίσθημα δίψας**
- **αλλαγές στα ούρα** του παιδιού σας και **πόνος στη μέση** λόγω νεφρικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας
- οστεομαλακία (που συνοδεύεται από **οστικό άλγος** και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), η οποία μπορεί να εμφανιστεί εξαιτίας βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων
- **λιπώδες ήπαρ**

→ Εάν νομίζετε ότι το παιδί σας μπορεί να έχει οποιαδήποτε από αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, απευθυνθείτε στο γιατρό του παιδιού σας.

Περισσότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **πολύ συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν τουλάχιστον 10 στους 100 ασθενείς):

- διάρροια, έμετος, ναυτία, ζάλη, εξάνθημα, αίσθημα αδυναμίας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειωμένα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 10 στους 100 ασθενείς):

- μετεωρισμός, απώλεια οστικής πυκνότητας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- προβλήματα στο ήπαρ

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **όχι συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ασθενείς):

- μυϊκή αποδόμηση, μυαλγία ή μυϊκή αδυναμία

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειώσεις στο κάλιο του αίματος
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης του αίματος
- προβλήματα στο πάγκρεας

Η μυϊκή αποδόμηση, η οστεομαλακία (που συνοδεύεται από οστικό άλγος και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), η μυαλγία, η μυϊκή αδυναμία και οι μειώσεις στο κάλιο ή στο φώσφορο του αίματος, μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **σπάνιες** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ασθενείς):

- κοιλιακό άλγος (πόνος στην κοιλιακή χώρα) λόγω φλεγμονής του ήπατος
- οίδημα προσώπου, χειλέων, γλώσσας ή λαιμού

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Viread

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Viread

- **Η δραστική ουσία είναι** το tenofovir. Κάθε δισκίο Viread περιέχει 123 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).
- **Τα άλλα συστατικά είναι** μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), άμυλο προζελατινοποιημένο, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μονοϋδρική λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο (E572) που αποτελούν τον πυρήνα του δισκίου και μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη (E464), διοξείδιο του τιτανίου (E171) και τριοξική γλυκερόλη (E1518) που αποτελούν την επικάλυψη του δισκίου. Ανατρέξτε στην παράγραφο 2 «Το Viread περιέχει λακτόζη».

Εμφάνιση του Viread και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Viread 123 mg είναι λευκού χρώματος, τριγωνικού σχήματος επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαμέτρου 8,5 mm, που φέρουν στη μία τους πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «GSI» και στην άλλη τους πλευρά την ένδειξη «150». Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Viread 123 mg παρέχονται σε φιάλες των 30 δισκίων. Κάθε φιάλη περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος η οποία πρέπει να διατηρείται μέσα στη φιάλη για να βοηθά στην προστασία των δισκίων σας. Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό φακελλίσκο ή δοχείο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κουτιά που περιέχουν 3 φιάλες με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία η κάθε μία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
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

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Viread 163 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία tenofovir disoproxil

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν το παιδί σας αρχίσει να παίρνει αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. (βλ. παράγραφο 4).

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Viread και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας πάρει το Viread
3. Πώς το παιδί σας να πάρει το Viread
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Viread
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Viread και ποια είναι η χρήση του

Το Viread περιέχει τη δραστική ουσία *tenofovir disoproxil*. Αυτή η δραστική ουσία είναι ένα *αντιρετροϊκό* ή αντι-ικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV ή HBV ή και τα δύο. Το tenofovir είναι *νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης*, ευρέως γνωστό ως NRTI και λειτουργεί παρεμβαίνοντας στη φυσιολογική λειτουργία ενός ενζύμου (στον HIV *ανάστροφη μεταγραφάση*, στην ηπατίτιδα B *DNA πολυμεράση*) τα οποία είναι ουσιώδη για την αναπαραγωγή του ιού. Στον HIV, το Viread πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Τα Viread 163 mg δισκία είναι αγωγή για την λοίμωξη από τον HIV (Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας).

Τα Viread 163 mg δισκία προορίζονται για χρήση στα παιδιά. Είναι κατάλληλα μόνο για:

- **παιδιά ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών**
- **που ζυγίζουν από 22 kg έως λιγότερο από 28 kg**
- **τα οποία έχουν ήδη λάβει θεραπεία με άλλα φάρμακα για HIV τα οποία δεν είναι πλέον πλήρως αποτελεσματικά λόγω ανάπτυξης αντοχής ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Τα Viread 163 mg δισκία είναι, επίσης, αγωγή για τη χρόνια ηπατίτιδα B, λοίμωξη με HBV (ιός ηπατίτιδας B).

Τα Viread 163 mg δισκία προορίζονται για χρήση στα παιδιά. Είναι κατάλληλα μόνο για:

- **παιδιά ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών**
- **που ζυγίζουν από 22 kg έως λιγότερο από 28 kg**

Το παιδί σας δεν χρειάζεται να έχει HIV για να λάβει αγωγή με Viread για HBV.

Το φάρμακο αυτό δεν αποτελεί θεραπεία της HIV λοίμωξης. Ενώ λαμβάνει Viread εξακολουθεί να υπάρχει κίνδυνος το παιδί σας να αναπτύξει λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη. Το παιδί σας μπορεί επίσης να μεταδώσει HBV σε άλλους, γι' αυτό είναι σημαντικό να λαμβάνετε τις απαραίτητες προφυλάξεις για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας πάρει το Viread

Μην δώσετε το Viread

- Σε περίπτωση αλλεργίας του παιδιού σας στο tenofovir, tenofovir disoproxil ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου που αναφέρονται στην παράγραφο 6.

→ Αν αυτό ισχύει για το παιδί σας, ενημερώστε αμέσως το γιατρό του και μην δώσετε το Viread.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Στον HIV, τα Viread 163 mg δισκία είναι κατάλληλα μόνο για παιδιά που έχουν ήδη λάβει θεραπεία με άλλα φάρμακα για HIV τα οποία δεν είναι πλέον πλήρως αποτελεσματικά λόγω ανάπτυξης αντοχής ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Ελέγξτε την ηλικία και το βάρος του παιδιού σας για να δείτε εάν τα Viread 163 mg δισκία είναι κατάλληλα, βλ. *Παιδιά και έφηβοι*.

Το Viread δεν μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV σε άλλους μέσω σεξουαλικής επαφής ή μόλυνσης του αίματος. Συζητήστε με το γιατρό του παιδιού σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό του παιδιού σας προτού δώσετε το Viread.

- Αν το παιδί σας είχε στο παρελθόν κάποια νεφρική πάθηση ή αν οι εξετάσεις έδειξαν ότι έχει πρόβλημα με τους νεφρούς του. Το Viread δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με υπάρχοντα νεφρικά προβλήματα. Το Viread ενδέχεται να επηρεάσει τους νεφρούς του παιδιού σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός του παιδιού σας θα ζητήσει ενδεχομένως ορισμένες εξετάσεις αίματος για να αξιολογήσει τη λειτουργία των νεφρών του παιδιού σας. Ενδέχεται επίσης ο γιατρός του παιδιού σας να ζητήσει εξετάσεις αίματος καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να παρακολουθεί πώς λειτουργούν οι νεφροί του παιδιού σας.

Το Viread δεν χορηγείται συνήθως, όταν το παιδί σας ήδη παίρνει άλλα φάρμακα που ενδέχεται να βλάψουν τους νεφρούς του (βλ. *Άλλα φάρμακα και Viread*). Αν παρ' όλα αυτά η χορήγησή του κριθεί απαραίτητη, ο γιατρός του παιδιού σας θα παρακολουθεί τη νεφρική λειτουργία του παιδιού σας σε εβδομαδιαία βάση.

- Αν το παιδί σας υποφέρει από οστεοπόρωση, έχει ιστορικό καταγμάτων των οστών ή έχει προβλήματα με τα οστά του.

Προβλήματα οστών (που εκδηλώνονται ως επίμονος ή επιδεινούμενος πόνος στα οστά και καταλήγουν μερικές φορές σε κατάγματα) μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας της βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας έχει πόνο στα οστά ή κατάγματα.

Το tenofovir disoproxil μπορεί επίσης να προκαλέσει απώλεια οστικής πυκνότητας. Η πιο έντονη απώλεια οστικής πυκνότητας παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες όταν οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης.

Γενικά, υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με τις επιδράσεις του tenofovir disoproxil στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

Ορισμένοι ενήλικες ασθενείς με HIV που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της νόσου. Ενδείξεις οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας.

- **Συζητήστε με το γιατρό του παιδιού σας, αν το παιδί σας έχει ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας.** Ασθενείς με ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C, οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών επιπλοκών. Αν το παιδί σας έχει λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ο γιατρός του παιδιού σας θα κρίνει με προσοχή σχετικά με το ποια είναι η καλύτερη θεραπεία για εκείνο. Αν το παιδί έχει ιστορικό ηπατικής νόσου ή λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β, ο γιατρός του παιδιού σας θα το υποβάλει σε εξετάσεις αίματος για να παρακολουθεί την ηπατική του λειτουργία.
- **Να προσέχετε τις λοιμώξεις.** Αν το παιδί σας πάσχει από προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και έχει κάποια λοίμωξη, ενδέχεται να εκδηλώσει συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής ή επιδείνωση των συμπτωμάτων προϋπάρχουσας λοίμωξης αφότου ξεκινήσει θεραπεία με Viread. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να υποδηλώνουν ότι το ανοσοποιητικό σύστημα του παιδιού σας έχει ενισχυθεί και καταπολεμά τη λοίμωξη. Είναι πιθανό το παιδί σας να εμφανίσει σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης λίγο μετά την έναρξη θεραπείας με Viread. Αν παρατηρήσετε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης, ενημερώστε αμέσως το γιατρό του παιδιού σας.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων από το παιδί σας για τη θεραπεία της HIV λοίμωξής του. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε ότι το παιδί σας παρουσιάζει οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό του παιδιού σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.

Παιδιά και έφηβοι

Τα Viread 163 mg δισκία είναι **κατάλληλα μόνο** για:

- **παιδιά που έχουν προσβληθεί από HIV-1 ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών βάρους 22 kg έως λιγότερο των 28 κιλών που έχουν ήδη λάβει θεραπεία με άλλα φάρμακα για τον HIV, τα οποία δεν είναι πλέον πλήρως αποτελεσματικά λόγω της ανάπτυξης αντοχής, ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.**
- **παιδιά που έχουν προσβληθεί από HBV ηλικίας 6 ετών έως κάτω των 12 ετών βάρους 22 kg έως λιγότερο των 28 κιλών**

Τα Viread 163 mg δισκία **δεν** είναι κατάλληλα για τις ακόλουθες ομάδες:

- **Δεν προορίζονται για** παιδιά που ζυγίζουν κάτω από 22 kg ή 28 kg και άνω. Επικοινωνήστε με το γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας βρίσκεται εκτός του επιτρεπόμενου βάρους.
- **Δεν προορίζονται για** παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 6 ετών ή 12 ετών και άνω.

Για τη δοσολογία, βλ. παράγραφο 3, *Πώς το παιδί σας να πάρει το Viread.*

Άλλα φάρμακα και Viread

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας εάν το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα.

- **Μην σταματήσετε οποιαδήποτε αντι-HIV φάρμακα** που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός του παιδιού σας κατά την έναρξη της θεραπείας με Viread εάν έχετε HBV και HIV.
- **Μην δώσετε το Viread** αν το παιδί σας παίρνει ήδη άλλα φάρμακα τα οποία περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide. Μην δώσετε το Viread μαζί με φάρμακα τα οποία περιέχουν adefovir dipiroxil (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β).
- **Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό του παιδιού σας, αν το παιδί σας παίρνει άλλα φάρμακα που μπορεί να βλάψουν τους νεφρούς του.**

Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- οι αμινογλυκοσίδες, η πενταμιδίνη ή η βανκομυκίνη (για βακτηριακή λοίμωξη),
 - η αμφοτερικίνη Β (για μυκητιασική λοίμωξη),
 - η φοσκαρνέτη, η γκανσυκλοβίρη ή το cidofovir (για ιογενή λοίμωξη),
 - η ιντερλευκίνη-2 (για τη θεραπεία του καρκίνου),
 - το adefovir dipiroxil (για το HBV),
 - το tacrolimus (για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος),
 - μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, για την ανακούφιση πόνων των οστών ή μυϊκών πόνων).
- **Άλλα φάρμακα που περιέχουν διδανασίνη (κατά της HIV λοίμωξης):** Η λήψη του Viread μαζί με άλλα αντικά φάρμακα που περιέχουν διδανασίνη, ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της διδανασίνης στο αίμα και να μειώσει τους αριθμούς των κυττάρων CD4. Φλεγμονή του παγκρέατος και γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα), που μπορεί ενίοτε να προκαλέσει θάνατο, αναφέρθηκαν σπάνια κατά τη συνδυασμένη λήψη φαρμάκων που περιέχουν tenofovir disoproxil και διδανασίνη. Ο γιατρός του παιδιού σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν θα χορηγήσει στο παιδί σας συνδυασμούς tenofovir και διδανασίνης.
 - **Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας** εάν το παιδί σας παίρνει ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ως θεραπεία για την ηπατίτιδα C.

Το Viread με τροφή και ποτό

Δώστε το Viread με τροφή (για παράδειγμα, με ένα γεύμα ή ένα πρόχειρο γεύμα).

Κύηση και θηλασμός

Εάν το παιδί σας είναι έγκυος ή θηλάζει ή νομίζει ότι μπορεί να είναι έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού του παιδιού σας προτού πάρει αυτό το φάρμακο.

- **Εάν το παιδί σας έχει λάβει το Viread** κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης του, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να ζητήσει να κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του μωρού. Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν φάρμακα όπως το Viread (NRTIs) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον ιό υπερέχει του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

- Εάν το παιδί σας έχει HBV λοίμωξη και το μωρό του έλαβε θεραπεία για την πρόληψη της μετάδοσης της ηπατίτιδας Β κατά τον τοκετό, το παιδί σας μπορεί να θηλάσει το νεογνό, αλλά πρέπει πρώτα να απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας για περισσότερες πληροφορίες.
- Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.
- Εάν το παιδί σας θηλάζει, ή εάν σκέπτεστε να το θηλάσετε, **μιλήστε με τον γιατρό του παιδιού σας το συντομότερο δυνατόν.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Viread μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Αν το παιδί σας αισθάνεται ζαλισμένο ενώ παίρνει το Viread, **δεν πρέπει να οδηγεί ή να κάνει ποδήλατο** και δεν πρέπει να χρησιμοποιεί εργαλεία ή μηχανές.

Το Viread περιέχει λακτόζη

Ενημερώστε το γιατρό του παιδιού σας πριν δώσετε το Viread. Εάν ο γιατρός του παιδιού σας σάς έχει πει ότι το παιδί σας έχει δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό του παιδιού σας πριν το παιδί πάρει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Viread περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς το παιδί σας να πάρει το Viread

Το παιδί σας πρέπει πάντοτε να παίρνει το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού του ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

- **Παιδιά ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών που ζυγίζουν από 22 kg έως λιγότερο από 28 kg:**
1 δισκίο την ημέρα με τροφή (για παράδειγμα, με ένα γεύμα ή ένα πρόχειρο γεύμα).

Ο γιατρός του παιδιού σας θα παρακολουθεί το βάρος του.

Το παιδί σας πρέπει πάντοτε να παίρνει τη δόση που συνέστησε ο γιατρός του. Έτσι θα εξασφαλίσει ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και θα μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στην θεραπεία. Μην αλλάξετε τη δοσολογία χωρίς την εντολή του γιατρού του παιδιού σας.

Για τον HIV, ο γιατρός του παιδιού σας θα συνταγογραφήσει το Viread μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Ανατρέξτε στα φύλλα οδηγιών χρήσης των άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων για οδηγίες σχετικά με τη λήψη των φαρμάκων αυτών.

Εάν το παιδί σας πάρει μεγαλύτερη δόση Viread από την κανονική

Εάν το παιδί σας πάρει κατά λάθος περισσότερα δισκία Viread απ' ό,τι πρέπει, μπορεί να διατρέχει αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσει πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Συμβουλευτείτε το γιατρό του παιδιού σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχει πάρει το παιδί σας.

Εάν το παιδί σας ξεχάσει να πάρει το Viread

Είναι σημαντικό να μην παραλειφθεί δόση Viread. Εάν το παιδί σας παραλείψει μια δόση, υπολογίστε πόση ώρα έχει περάσει από όταν έπρεπε να την είχε πάρει.

- **Εάν είναι λιγότερο από 12 ώρες** από την ώρα που συνήθως την παίρνει, το παιδί σας πρέπει να την πάρει όσο το δυνατό γρηγορότερα και στη συνέχεια να πάρει την επόμενη προγραμματισμένη δόση στην κανονική της ώρα.
- **Αν είναι περισσότερο από 12 ώρες** από την ώρα που το παιδί σας έπρεπε να την είχε πάρει, να μην πάρει τη δόση που παρέλειψε. Περιμένετε και δώστε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα. Μην δώσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάστηκε.

Αν το παιδί σας κάνει εμετό μέσα σε μία ώρα από τη λήψη του Viread, δώστε στο παιδί σας ένα άλλο δισκίο. Το παιδί σας δεν χρειάζεται να πάρει άλλο δισκίο, αν κάνει εμετό αφού έχει περάσει μία ώρα από τη λήψη του Viread.

Εάν το παιδί σας σταματήσει να παίρνει το Viread

Το παιδί σας δεν πρέπει να σταματήσει να παίρνει το Viread χωρίς να σας συμβουλευσει ο γιατρός του παιδιού σας. Η διακοπή της θεραπείας με το Viread ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας που σας έχει συστήσει ο γιατρός του παιδιού σας.

Αν το παιδί σας έχει ηπατίτιδα Β ή HIV και ηπατίτιδα Β μαζί (συνυπάρχουσα λοίμωξη), είναι πολύ σημαντικό να μη διακόψει τη θεραπεία με το Viread χωρίς να ενημερώσετε το γιατρό του παιδιού σας. Υπήρξαν περιπτώσεις κατά τις οποίες οι εξετάσεις αίματος ή η συμπτωματολογία έδειξαν επιδείνωση της ηπατίτιδας σε ασθενείς που διέκοψαν τη λήψη Viread. Ενδέχεται το παιδί σας να χρειαστεί να κάνει εξετάσεις αίματος για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται διακοπή της θεραπείας, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει στην επιδείνωση της ηπατίτιδας του παιδιού σας.

- Ενημερώστε το γιατρό του παιδιού σας πριν το παιδί σας διακόψει το Viread για οποιοδήποτε λόγο, ειδικά αν το παιδί σας βιώνει κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες ή αν έχει άλλη νόσο.
- Ενημερώστε αμέσως το γιατρό του παιδιού σας αν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της θεραπείας από το παιδί σας, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με την ηπατίτιδα Β.
- Επικοινωνήστε με το γιατρό του παιδιού σας πριν το παιδί σας αρχίσει να παίρνει ξανά τα δισκία Viread.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του παιδιού σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός του παιδιού σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως το γιατρό του παιδιού σας

- **Η γαλακτική οξέωση** (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα) είναι μια **σπάνια** (μπορεί να επηρεάσει έως 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς) αλλά σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρος ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι πιο κάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σημεία γαλακτικής οξέωσης:
 - βαθεία, ταχεία αναπνοή
 - υπνηλία
 - ναυτία, έμετος και κοιλιακός πόνος

→ Αν νομίζετε ότι το παιδί σας πάσχει από **γαλακτική οξέωση**, ειδοποιήστε αμέσως το γιατρό του παιδιού σας.

Άλλες πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **όχι συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ασθενείς):

- **κοιλιακό άλγος** (πόνος στην κοιλιακή χώρα) λόγω φλεγμονής του παγκρέατος
- βλάβη στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **σπάνιες** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ασθενείς):

- φλεγμονή του νεφρού, **συχοουρία και αίσθημα δίψας**
- **αλλαγές στα ούρα** του παιδιού σας και **πόνος στη μέση** λόγω νεφρικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας
- οστεομαλακία (που συνοδεύεται από **οστικό άλγος** και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), η οποία μπορεί να εμφανιστεί εξαιτίας βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων
- **λιπώδες ήπαρ**

→ Εάν νομίζετε ότι το παιδί σας μπορεί να έχει οποιαδήποτε από αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, απευθυνθείτε στο γιατρό του παιδιού σας.

Περισσότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **πολύ συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν τουλάχιστον 10 στους 100 ασθενείς):

- διάρροια, έμετος, ναυτία, ζάλη, εξάνθημα, αίσθημα αδυναμίας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειωμένα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 10 στους 100 ασθενείς):

- μετεωρισμός, απώλεια οστικής πυκνότητας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- προβλήματα στο ήπαρ

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **όχι συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ασθενείς):

- μυϊκή αποδόμηση, μυαλγία ή μυϊκή αδυναμία

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειώσεις στο κάλιο του αίματος
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης του αίματος
- προβλήματα στο πάγκρεας

Η μυϊκή αποδόμηση, η οστεομαλακία (που συνοδεύεται από οστικό άλγος και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), η μυαλγία, η μυϊκή αδυναμία και οι μειώσεις στο κάλιο ή στο φώσφορο του αίματος, μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **σπάνιες** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ασθενείς):

- κοιλιακό άλγος (πόνος στην κοιλιακή χώρα) λόγω φλεγμονής του ήπατος
- οίδημα προσώπου, χειλέων, γλώσσας ή λαιμού

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Viread

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Viread

- **Η δραστική ουσία είναι** το tenofovir. Κάθε δισκίο Viread περιέχει 163 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).
- **Τα άλλα συστατικά είναι** μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), άμυλο προζελατινοποιημένο, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μονοϋδρική λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο (E572) που αποτελούν τον πυρήνα του δισκίου και μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη (E464), διοξείδιο του τιτανίου (E171) και τριοξική γλυκερόλη (E1518) που αποτελούν την επικάλυψη του δισκίου. Ανατρέξτε στην παράγραφο 2 «Το Viread περιέχει λακτόζη».

Εμφάνιση του Viread και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Viread 163 mg είναι λευκού χρώματος, στρογγυλού σχήματος επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαμέτρου 10,7 mm, που φέρουν στη μία τους πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «GSI» και στην άλλη τους πλευρά την ένδειξη «200». Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Viread 163 mg παρέχονται σε φιάλες των 30 δισκίων. Κάθε φιάλη περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος η οποία πρέπει να διατηρείται μέσα στη φιάλη για να βοηθή στην προστασία των δισκίων σας. Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό φακελλίσκο ή δοχείο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κουτιά που περιέχουν 3 φιάλες με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία η κάθε μία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
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

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Viread 204 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία tenofovir disoproxil

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν το παιδί σας αρχίσει να παίρνει αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. (βλ. παράγραφο 4).

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Viread και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας πάρει το Viread
3. Πώς το παιδί σας να πάρει το Viread
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Viread
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Viread και ποια είναι η χρήση του

Το Viread περιέχει τη δραστική ουσία *tenofovir disoproxil*. Αυτή η δραστική ουσία είναι ένα *αντιρετροϊκό* ή αντι-ικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV ή HBV ή και τα δύο. Το tenofovir είναι *νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης*, ευρέως γνωστό ως NRTI και λειτουργεί παρεμβαίνοντας στη φυσιολογική λειτουργία ενός ενζύμου (στον HIV, *ανάστροφη μεταγραφάση*, στην ηπατίτιδα B *DNA πολυμεράση*) τα οποία είναι ουσιώδη για την αναπαραγωγή του ιού. Στον HIV, το Viread πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Τα Viread 204 mg δισκία είναι αγωγή για την λοίμωξη από τον HIV (Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας).

Τα Viread 204 mg δισκία προορίζονται για χρήση στα παιδιά. Είναι κατάλληλα μόνο για:

- **παιδιά ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών**
- **που ζυγίζουν από 28 kg έως λιγότερο από 35 kg**
- **τα οποία έχουν ήδη λάβει θεραπεία με άλλα φάρμακα για HIV τα οποία δεν είναι πλέον πλήρως αποτελεσματικά λόγω ανάπτυξης αντοχής ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Τα Viread 204 mg δισκία είναι, επίσης, αγωγή για τη χρόνια ηπατίτιδα B, λοίμωξη με HBV (ιός ηπατίτιδας B).

Τα Viread 204 mg δισκία προορίζονται για χρήση στα παιδιά. Είναι κατάλληλα μόνο για:

- **παιδιά ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών**
- **που ζυγίζουν από 28 kg έως λιγότερο από 35 kg**

Το παιδί σας δεν χρειάζεται να έχει HIV για να λάβει αγωγή με Viread για HBV.

Το φάρμακο αυτό δεν αποτελεί θεραπεία της HIV λοίμωξης. Ενώ λαμβάνει Viread εξακολουθεί να υπάρχει κίνδυνος το παιδί σας να αναπτύξει λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη. Το παιδί σας μπορεί επίσης να μεταδώσει HBV σε άλλους, γι' αυτό είναι σημαντικό να λαμβάνετε τις απαραίτητες προφυλάξεις για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας πάρει το Viread

Μην δώσετε το Viread

- Σε περίπτωση αλλεργίας του παιδιού σας στο tenofovir, tenofovir disoproxil ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου που αναφέρονται στην παράγραφο 6.

→ Αν αυτό ισχύει για το παιδί σας, ενημερώστε αμέσως το γιατρό του και μην δώσετε το Viread.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Στον HIV, τα Viread 204 mg δισκία είναι κατάλληλα μόνο για παιδιά που έχουν ήδη λάβει θεραπεία με άλλα φάρμακα για HIV τα οποία δεν είναι πλέον πλήρως αποτελεσματικά λόγω ανάπτυξης αντοχής ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Ελέγξτε την ηλικία και το βάρος του παιδιού σας για να δείτε εάν τα Viread 204 mg δισκία είναι κατάλληλα, βλ. *Παιδιά και έφηβοι*.

Το Viread δε μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV σε άλλους μέσω σεξουαλικής επαφής ή μόλυνσης του αίματος. Συζητήστε με το γιατρό του παιδιού σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό του παιδιού σας προτού δώσετε το Viread.

- Αν το παιδί σας είχε στο παρελθόν κάποια νεφρική πάθηση ή αν οι εξετάσεις έδειξαν ότι έχει πρόβλημα με τους νεφρούς του. Το Viread δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με υπάρχοντα νεφρικά προβλήματα. Το Viread ενδέχεται να επηρεάσει τους νεφρούς του παιδιού σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός του παιδιού σας θα ζητήσει ενδεχομένως ορισμένες εξετάσεις αίματος για να αξιολογήσει τη λειτουργία των νεφρών του παιδιού σας. Ενδέχεται επίσης ο γιατρός του παιδιού σας να ζητήσει εξετάσεις αίματος καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να παρακολουθεί πώς λειτουργούν οι νεφροί του παιδιού σας.

Το Viread δεν χορηγείται συνήθως, όταν το παιδί σας ήδη παίρνει άλλα φάρμακα που ενδέχεται να βλάψουν τους νεφρούς του (βλ. *Άλλα φάρμακα και Viread*). Αν παρ' όλα αυτά η χορήγησή του κριθεί απαραίτητη, ο γιατρός του παιδιού σας θα παρακολουθεί τη νεφρική λειτουργία του παιδιού σας σε εβδομαδιαία βάση.

- Αν το παιδί σας υποφέρει από οστεοπόρωση, έχει ιστορικό καταγμάτων των οστών ή έχει προβλήματα με τα οστά του.

Προβλήματα οστών (που εκδηλώνονται ως επίμονος ή επιδεινούμενος πόνος στα οστά και καταλήγουν μερικές φορές σε κατάγματα) μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας της βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας έχει πόνο στα οστά ή κατάγματα.

Το tenofovir disoproxil μπορεί επίσης να προκαλέσει απώλεια οστικής πυκνότητας. Η πιο έντονη απώλεια οστικής πυκνότητας παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες όταν οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης.

Γενικά, υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με τις επιδράσεις του tenofovir disoproxil στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

Ορισμένοι ενήλικες ασθενείς με HIV που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε το γιατρό του παιδιού σας.

- **Συζητήστε με το γιατρό του παιδιού σας, αν το παιδί σας έχει ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας.** Ασθενείς με ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C, οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών επιπλοκών. Αν το παιδί σας έχει λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ο γιατρός του παιδιού σας θα κρίνει με προσοχή σχετικά με το ποια είναι η καλύτερη θεραπεία για εκείνο. Αν το παιδί έχει ιστορικό ηπατικής νόσου ή λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β, ο γιατρός του παιδιού σας θα το υποβάλει σε εξετάσεις αίματος για να παρακολουθεί την ηπατική του λειτουργία.
- **Να προσέχετε τις λοιμώξεις.** Αν το παιδί σας πάσχει από προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και έχει κάποια λοίμωξη, ενδέχεται να εκδηλώσει συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής ή επιδείνωση των συμπτωμάτων προϋπάρχουσας λοίμωξης αφότου ξεκινήσει θεραπεία με Viread. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να υποδηλώνουν ότι το ανοσοποιητικό σύστημα του παιδιού σας έχει ενισχυθεί και καταπολεμά τη λοίμωξη. Είναι πιθανό το παιδί σας να εμφανίσει σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης λίγο μετά την έναρξη θεραπείας με Viread. Αν παρατηρήσετε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης, ενημερώστε αμέσως το γιατρό του παιδιού σας.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων από το παιδί σας για τη θεραπεία της HIV λοίμωξής του. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε ότι το παιδί σας παρουσιάζει οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό του παιδιού σας αμέσως για να σας συμβουλευθεί για την απαραίτητη αγωγή.

Παιδιά και έφηβοι

Τα Viread 204 mg δισκία είναι **κατάλληλα μόνο** για:

- **παιδιά που έχουν προσβληθεί από HIV-1 ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών βάρους 28 kg έως λιγότερο των 35 κιλών που έχουν ήδη λάβει θεραπεία** με άλλα φάρμακα για τον HIV, τα οποία δεν είναι πλέον πλήρως αποτελεσματικά λόγω της ανάπτυξης αντοχής, ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες
- **παιδιά που έχουν προσβληθεί από HBV ηλικίας 6 ετών έως κάτω των 12 ετών βάρους 28 kg έως λιγότερο των 35 κιλών**

Τα Viread 204 mg δισκία **δεν** είναι κατάλληλα για τις ακόλουθες ομάδες:

- **Δεν προορίζονται για** παιδιά που ζυγίζουν κάτω από 28 kg ή 35 kg και άνω. Επικοινωνήστε με το γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας βρίσκεται εκτός του επιτρεπόμενου βάρους.
- **Δεν προορίζονται για** παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 6 ετών ή 12 ετών και άνω.

Για τη δοσολογία, βλ. παράγραφο 3, *Πώς το παιδί σας να πάρει το Viread.*

Άλλα φάρμακα και Viread

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας εάν το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα.

- **Μην σταματήσετε οποιαδήποτε αντι-HIV φάρμακα** που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός του παιδιού σας κατά την έναρξη της θεραπείας με Viread εάν έχετε HBV και HIV.
- **Μην δώσετε το Viread** αν το παιδί σας παίρνει ήδη άλλα φάρμακα τα οποία περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide. Μην δώσετε το Viread μαζί με φάρμακα τα οποία περιέχουν adefovir dipiroxil (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β).
- **Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό του παιδιού σας, αν το παιδί σας παίρνει άλλα φάρμακα που μπορεί να βλάψουν τους νεφρούς του.**

Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- οι αμινογλυκοσίδες, η πενταμιδίνη ή η βανκομυκίνη (για βακτηριακή λοίμωξη),
 - η αμοτερικίνη Β (για μυκητιασική λοίμωξη),
 - η φοσκαρνέτη, η γκανσυκλοβίρη ή το cidofovir (για ιογενή λοίμωξη),
 - η ιντερλευκίνη-2 (για τη θεραπεία του καρκίνου),
 - το adefovir dipiroxil (για το HBV),
 - το tacrolimus (για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος),
 - μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, για την ανακούφιση πόνων των οστών ή μυϊκών πόνων).
- **Άλλα φάρμακα που περιέχουν διδανασίνη (κατά της HIV λοίμωξης):** Η λήψη του Viread μαζί με άλλα αντικαταστάσιμα φάρμακα που περιέχουν διδανασίνη, ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της διδανασίνης στο αίμα και να μειώσει τους αριθμούς των κυττάρων CD4. Φλεγμονή του παγκρέατος και γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα), που μπορεί ενίοτε να προκαλέσει θάνατο, αναφέρθηκαν σπάνια κατά τη συνδυασμένη λήψη φαρμάκων που περιέχουν tenofovir disoproxil και διδανασίνη. Ο γιατρός του παιδιού σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν θα χορηγήσει στο παιδί σας συνδυασμούς tenofovir και διδανασίνης.
 - **Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας** εάν το παιδί σας παίρνει ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ως θεραπεία για την ηπατίτιδα C.

Το Viread με τροφή και ποτό

Δώστε το Viread με τροφή (για παράδειγμα, με ένα γεύμα ή ένα πρόχειρο γεύμα).

Κύηση και θηλασμός

Εάν το παιδί σας είναι έγκυος ή θηλάζει ή νομίζει ότι μπορεί να είναι έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού του παιδιού σας προτού πάρει αυτό το φάρμακο.

- **Εάν το παιδί σας έχει λάβει το Viread** κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης του, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να ζητήσει να κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του μωρού. Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν φάρμακα όπως το Viread (NRTIs) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον ιό υπερέχει του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

- Εάν το παιδί σας έχει HBV λοίμωξη και το μωρό του έλαβε θεραπεία για την πρόληψη της μετάδοσης της ηπατίτιδας Β κατά τον τοκετό, το παιδί σας μπορεί να θηλάσει το νεογνό, αλλά πρέπει πρώτα να απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας για περισσότερες πληροφορίες.
- Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.
- Εάν το παιδί σας θηλάζει, ή εάν σκέπτεστε να το θηλάσετε, **μιλήστε με τον γιατρό του παιδιού σας το συντομότερο δυνατόν.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Viread μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Αν το παιδί σας αισθάνεται ζαλισμένο ενώ παίρνει το Viread, **δεν πρέπει να οδηγεί ή να κάνει ποδήλατο** και δεν πρέπει να χρησιμοποιεί εργαλεία ή μηχανές.

Το Viread περιέχει λακτόζη

Ενημερώστε το γιατρό του παιδιού σας πριν δώσετε το Viread. Εάν ο γιατρός του παιδιού σας σάς έχει πει ότι το παιδί σας έχει δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό του παιδιού σας πριν το παιδί πάρει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Viread περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς το παιδί σας να πάρει το Viread

Το παιδί σας πρέπει πάντοτε να παίρνει το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού του ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

- **Παιδιά ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών που ζυγίζουν από 28 kg έως λιγότερο από 35 kg:**
1 δισκίο την ημέρα με τροφή (για παράδειγμα, με ένα γεύμα ή ένα πρόχειρο γεύμα).

Ο γιατρός του παιδιού σας θα παρακολουθεί το βάρος του.

Το παιδί σας πρέπει πάντοτε να παίρνει τη δόση που συνέστησε ο γιατρός του. Έτσι θα εξασφαλίσει ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και θα μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στην θεραπεία. Μην αλλάξετε τη δοσολογία χωρίς την εντολή του γιατρού του παιδιού σας.

Στον HIV, ο γιατρός του παιδιού σας θα συνταγογραφήσει το Viread μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Ανατρέξτε στα φύλλα οδηγιών χρήσης των άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων για οδηγίες σχετικά με τη λήψη των φαρμάκων αυτών.

Εάν το παιδί σας πάρει μεγαλύτερη δόση Viread από την κανονική

Εάν το παιδί σας πάρει κατά λάθος περισσότερα δισκία Viread απ' ό,τι πρέπει, μπορεί να διατρέχει αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσει πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Συμβουλευτείτε το γιατρό του παιδιού σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχει πάρει το παιδί σας.

Εάν το παιδί σας ξεχάσει να πάρει το Viread

Είναι σημαντικό να μην παραλειφθεί δόση Viread. Εάν το παιδί σας παραλείψει μια δόση, υπολογίστε πόση ώρα έχει περάσει από όταν έπρεπε να την είχε πάρει.

- **Εάν είναι λιγότερο από 12 ώρες** από την ώρα που συνήθως την παίρνει, το παιδί σας πρέπει να την πάρει όσο το δυνατό γρηγορότερα και στη συνέχεια να πάρει την επόμενη προγραμματισμένη δόση στην κανονική της ώρα.
- **Αν είναι περισσότερο από 12 ώρες** από την ώρα που το παιδί σας έπρεπε να την είχε πάρει, να μην πάρει τη δόση που παρέλειψε. Περιμένετε και δώστε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα. Μην δώσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάστηκε.

Αν το παιδί σας κάνει εμετό μέσα σε μία ώρα από τη λήψη του Viread, δώστε στο παιδί σας ένα άλλο δισκίο. Το παιδί σας δεν χρειάζεται να πάρει άλλο δισκίο, αν κάνει εμετό αφού έχει περάσει μία ώρα από τη λήψη του Viread.

Εάν το παιδί σας σταματήσει να παίρνει το Viread

Το παιδί σας δεν πρέπει να σταματήσει να παίρνει το Viread χωρίς να σας συμβουλευσει ο γιατρός του παιδιού σας. Η διακοπή της θεραπείας με το Viread ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας που σας έχει συστήσει ο γιατρός του παιδιού σας.

Αν το παιδί σας έχει ηπατίτιδα Β ή HIV και ηπατίτιδα Β μαζί (συνυπάρχουσα λοίμωξη), είναι πολύ σημαντικό να μη διακόψει τη θεραπεία με το Viread χωρίς να ενημερώσετε το γιατρό του παιδιού σας. Υπήρξαν περιπτώσεις κατά τις οποίες οι εξετάσεις αίματος ή η συμπτωματολογία έδειξαν επιδείνωση της ηπατίτιδας σε ασθενείς που διέκοψαν τη λήψη Viread. Ενδέχεται το παιδί σας να χρειαστεί να κάνει εξετάσεις αίματος για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται διακοπή της θεραπείας, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει στην επιδείνωση της ηπατίτιδας του παιδιού σας.

- Ενημερώστε το γιατρό του παιδιού σας πριν το παιδί σας διακόψει το Viread για οποιοδήποτε λόγο, ειδικά αν το παιδί σας βιώνει κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες ή αν έχει άλλη νόσο.
- Ενημερώστε αμέσως το γιατρό του παιδιού σας αν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της θεραπείας από το παιδί σας, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με την ηπατίτιδα Β.
- Επικοινωνήστε με το γιατρό του παιδιού σας πριν το παιδί σας αρχίσει να παίρνει ξανά τα δισκία Viread.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό του παιδιού σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός του παιδιού σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως το γιατρό του παιδιού σας

- **Η γαλακτική οξέωση** (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα) είναι μια **σπάνια** (μπορεί να επηρεάσει έως 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς) αλλά σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρος ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι πιο κάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σημεία γαλακτικής οξέωσης:
 - βαθεία, ταχεία αναπνοή
 - υπνηλία
 - ναυτία, έμετος και κοιλιακός πόνος

→ Αν νομίζετε ότι το παιδί σας πάσχει από **γαλακτική οξέωση**, ειδοποιήστε αμέσως το γιατρό του παιδιού σας.

Άλλες πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **όχι συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ασθενείς):

- **κοιλιακό άλγος** (πόνος στην κοιλιακή χώρα) λόγω φλεγμονής του παγκρέατος
- βλάβη στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **σπάνιες** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ασθενείς):

- φλεγμονή του νεφρού, **συχοουρία και αίσθημα δίψας**
- **αλλαγές στα ούρα** του παιδιού σας και **πόνος στη μέση** λόγω νεφρικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας
- οστεομαλακία (που συνοδεύεται από **οστικό άλγος** και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), η οποία μπορεί να εμφανιστεί εξαιτίας βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων
- **λιπώδες ήπαρ**

→ Εάν νομίζετε ότι το παιδί σας μπορεί να έχει οποιαδήποτε από αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, απευθυνθείτε στο γιατρό του παιδιού σας.

Περισσότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **πολύ συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν τουλάχιστον 10 στους 100 ασθενείς):

- διάρροια, έμετος, ναυτία, ζάλη, εξάνθημα, αίσθημα αδυναμίας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειωμένα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 10 στους 100 ασθενείς):

- μετεωρισμός, απώλεια οστικής πυκνότητας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- προβλήματα στο ήπαρ

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **όχι συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ασθενείς):

- μυϊκή αποδόμηση, μυαλγία ή μυϊκή αδυναμία

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειώσεις στο κάλιο του αίματος
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης του αίματος
- προβλήματα στο πάγκρεας

Η μυϊκή αποδόμηση, η οστεομαλακία (που συνοδεύεται από οστικό άλγος και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), η μυαλγία, η μυϊκή αδυναμία και οι μειώσεις στο κάλιο ή στο φώσφορο του αίματος, μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **σπάνιες** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ασθενείς):

- κοιλιακό άλγος (πόνος στην κοιλιακή χώρα) λόγω φλεγμονής του ήπατος
- οίδημα προσώπου, χειλέων, γλώσσας ή λαιμού

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Viread

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Viread

- **Η δραστική ουσία είναι** το tenofovir. Κάθε δισκίο Viread περιέχει 204 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).
- **Τα άλλα συστατικά είναι** μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), άμυλο προζελατινοποιημένο, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μονοϋδρική λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο (E572) που αποτελούν τον πυρήνα του δισκίου και μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη (E464), διοξείδιο του τιτανίου (E171) και τριοξική γλυκερόλη (E1518) που αποτελούν την επικάλυψη του δισκίου. Ανατρέξτε στην παράγραφο 2 «Το Viread περιέχει λακτόζη».

Εμφάνιση του Viread και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Viread 204 mg είναι λευκού χρώματος, σχήματος καψακίου επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαστάσεων 15,4 mm x 7,3 mm, που φέρουν στη μία τους πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «GSI» και στην άλλη τους πλευρά την ένδειξη «250». Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Viread 204 mg παρέχονται σε φιάλες των 30 δισκίων. Κάθε φιάλη περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος η οποία πρέπει να διατηρείται μέσα στη φιάλη για να βοηθήσει στην προστασία των δισκίων σας. Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό φακελλίσκο ή δοχείο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κουτιά που περιέχουν 3 φιάλες με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία η κάθε μία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
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

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Viread 245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία tenofovir disoproxil

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. (βλ. παράγραφο 4).

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Viread και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Viread
3. Πώς να πάρετε το Viread
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Viread
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Εάν το Viread έχει συνταγογραφηθεί για το παιδί σας, σημειώστε ότι όλες οι πληροφορίες στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης απευθύνονται στο παιδί σας (στην περίπτωση αυτή, διαβάστε «το παιδί σας» αντί για «εσείς»).

1. Τι είναι το Viread και ποια είναι η χρήση του

Το Viread περιέχει τη δραστική ουσία *tenofovir disoproxil*. Αυτή η δραστική ουσία είναι ένα *αντιρετροϊκό* ή αντι-υικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της HIV ή HBV λοίμωξης ή και των δύο. Το tenofovir είναι *νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης*, ευρέως γνωστό ως NRTI και λειτουργεί παρεμβαίνοντας στη φυσιολογική λειτουργία των ενζύμων (στον HIV *ανάστροφη μεταγραφάση*, στην ηπατίτιδα B *DNA πολυμεράση*) τα οποία είναι ουσιώδη για την αναπαραγωγή των ιών. Στο HIV, το Viread πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Τα Viread 245 mg δισκία είναι αγωγή για την λοίμωξη από τον HIV (Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας). Τα δισκία είναι κατάλληλα για:

- **ενήλικες**
- **εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών οι οποίοι έχουν ήδη λάβει θεραπεία με άλλα φάρμακα για HIV τα οποία δεν είναι πλέον πλήρως αποτελεσματικά λόγω ανάπτυξης αντοχής ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Τα Viread 245 mg δισκία είναι επίσης αγωγή για τη χρόνια ηπατίτιδα B, μια λοίμωξη από τον HBV (ιός της ηπατίτιδας B). Τα δισκία είναι κατάλληλα για:

- **ενήλικες**
- **εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών**

Δεν είναι απαραίτητο να έχετε HIV για να υποβληθείτε σε θεραπεία με το Viread για HBV.

Το φάρμακο αυτό δεν αποτελεί θεραπεία της HIV λοίμωξης. Ενώ λαμβάνετε Viread εξακολουθεί να υπάρχει κίνδυνος να αναπτύξετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη. Μπορεί επίσης να μεταδώσετε HBV σε άλλους, γι' αυτό είναι σημαντικό να λαμβάνετε τις απαραίτητες προφυλάξεις για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Viread

Μην πάρετε το Viread

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο tenofovir, tenofovir disoproxil ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου που αναφέρονται στην παράγραφο 6.

→ Αν αυτό ισχύει για σας, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας και μην πάρετε το Viread.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το Viread δεν μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV σε άλλους μέσω σεξουαλικής επαφής ή μόλυνσης του αίματος. Πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε προφυλάξεις προκειμένου να το αποφύγετε.

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Viread.

- **Αν είχατε στο παρελθόν κάποια νεφρική πάθηση ή αν οι εξετάσεις σας έδειξαν ότι έχετε πρόβλημα με τους νεφρούς σας.** Το Viread δεν πρέπει να χορηγείται σε εφήβους με υπάρχοντα νεφρικά προβλήματα. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει ενδεχομένως ορισμένες εξετάσεις αίματος για να αξιολογήσει τη λειτουργία των νεφρών σας. Το Viread ενδέχεται να επηρεάσει τους νεφρούς σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να παρακολουθεί πώς λειτουργούν οι νεφροί σας. Εάν είστε ενήλικας, ο γιατρός σας είναι πιθανό να σας συμβουλεύσει να λαμβάνετε τα δισκία λιγότερο συχνά. Μην μειώσετε τη συνταγογραφημένη δόση, εάν δεν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

Το Viread δεν χορηγείται συνήθως, όταν ήδη παίρνετε άλλα φάρμακα που ενδέχεται να βλάψουν τους νεφρούς σας (βλ. *Άλλα φάρμακα και Viread*). Αν παρ' όλα αυτά η χορήγησή του κριθεί απαραίτητη, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τη νεφρική σας λειτουργία σε εβδομαδιαία βάση.

- **Αν υποφέρετε από οστεοπόρωση**, έχετε ιστορικό καταγμάτων των οστών ή έχετε προβλήματα με τα οστά σας.

Προβλήματα οστών (που εκδηλώνονται ως επίμονος ή επιδεινούμενος πόνος στα οστά και καταλήγουν μερικές φορές σε κατάγματα) μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας της βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε πόνο στα οστά ή κατάγματα.

Το tenofovir disoproxil μπορεί επίσης να προκαλέσει απώλεια οστικής πυκνότητας. Η πιο έντονη απώλεια οστικής πυκνότητας παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες όταν οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης.

Γενικά, υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με τις επιδράσεις του tenofovir disoproxil στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

Ορισμένοι ενήλικες ασθενείς με HIV που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο

γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε τον γιατρό σας.

- **Συζητήστε με το γιατρό σας, αν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας.** Ασθενείς με ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C, οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών επιπλοκών. Αν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή σχετικά με το ποια είναι η καλύτερη θεραπεία για σας. Αν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου ή λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β, ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος για να παρακολουθεί την ηπατική σας λειτουργία.

- **Να προσέχετε τις λοιμώξεις.** Αν πάσχετε από προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και έχετε κάποια λοίμωξη, ενδέχεται να εκδηλώσετε συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής ή επιδείνωση των συμπτωμάτων προϋπάρχουσας λοίμωξης αφότου ξεκινήσετε θεραπεία με Viread. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να υποδηλώνουν ότι το ανοσοποιητικό σας σύστημα έχει ενισχυθεί και καταπολεμά τη λοίμωξη. Είναι πιθανό να εμφανίσετε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης λίγο μετά την έναρξη θεραπείας με Viread. Αν παρατηρήσετε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευσει για την απαραίτητη αγωγή.

- **Συζητήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αν είστε άνω των 65 ετών.** Το Viread δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Αν είστε άνω των 65 ετών και σας δοθεί συνταγή με Viread, ο γιατρός σας θα πρέπει να σας παρακολουθεί προσεκτικά.

Παιδιά και έφηβοι

Τα Viread 245 mg δισκία είναι **κατάλληλα** για:

- **εφήβους με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών που ζυγίζουν τουλάχιστον 35 kg και που έχουν ήδη λάβει θεραπεία με άλλα φάρμακα για HIV τα οποία δεν είναι πλέον πλήρως αποτελεσματικά λόγω ανάπτυξης αντοχής ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες**
- **εφήβους με HBV λοίμωξη ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών που ζυγίζουν τουλάχιστον 35 kg.**

Τα Viread 245 mg δισκία **δεν** είναι κατάλληλα για τις ακόλουθες ηλικιακές ομάδες:

- **Δεν προορίζονται για παιδιά με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας κάτω των 12 ετών**
- **Δεν προορίζονται για παιδιά με HBV λοίμωξη ηλικίας κάτω των 12 ετών.**

Για τη δοσολογία, βλ. παράγραφο 3, *Πώς να πάρετε το Viread*.

Άλλα φάρμακα και Viread

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

- **Μην σταματήσετε να παίρνετε οποιαδήποτε αντι-HIV φάρμακα** σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας όταν ξεκινήσετε θεραπεία με Viread, εάν έχετε ταυτόχρονα HBV και HIV.
- **Μην πάρετε το Viread** αν παίρνετε ήδη άλλα φάρμακα τα οποία περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide. Μην παίρνετε το Viread μαζί με φάρμακα τα οποία

περιέχουν adefovir dipivoxil (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β).

- **Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας, αν παίρνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να βλάψουν τους νεφρούς σας.**

Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- οι αμινογλυκοσίδες, η πενταμιδίνη ή η βανκομυκίνη (για βακτηριακή λοίμωξη),
 - η αμοτερικίνη Β (για μυκητιασική λοίμωξη),
 - η φοσκαρνέτη, η γκανσικλοβίρη ή το cidofovir (για ιογενή λοίμωξη),
 - η ιντερλευκίνη-2 (για τη θεραπεία του καρκίνου),
 - το adefovir dipivoxil (για το HBV),
 - το tacrolimus (για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος),
 - μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, για την ανακούφιση πόνων των οστών ή μυϊκών πόνων).
- **Άλλα φάρμακα που περιέχουν διδανασίνη (κατά της HIV λοίμωξης):** Η λήψη του Viread μαζί με άλλα αντικαταστάσιμα φάρμακα που περιέχουν διδανασίνη, ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της διδανασίνης στο αίμα και να μειώσει τους αριθμούς των κυττάρων CD4. Φλεγμονή του παγκρέατος και γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα), που μπορεί ενίοτε να προκαλέσει θάνατο, αναφέρθηκαν σπάνια κατά τη συνδυασμένη λήψη φαρμάκων που περιέχουν tenofovir disoproxil και διδανασίνη. Ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν θα σας χορηγήσει συνδυασμούς tenofovir και διδανασίνης.
 - **Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας** εάν το παιδί σας παίρνει ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ως θεραπεία για την ηπατίτιδα C.

Το Viread με τροφή και ποτό

Παίρνετε το Viread με τροφή (για παράδειγμα, με ένα γεύμα ή ένα πρόχειρο γεύμα).

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

- **Εάν έχετε λάβει το Viread** κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας. Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν NRTIs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον HIV υπερείχε του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Εάν είστε μητέρα με HBV λοίμωξη και το μωρό σας έλαβε θεραπεία για την πρόληψη της μετάδοσης της ηπατίτιδας Β κατά τον τοκετό, μπορείτε να θηλάσετε το νεογνό, αλλά πρέπει πρώτα να απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περισσότερες πληροφορίες.
- Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.
- Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να το **συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Viread μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Αν αισθάνεστε ζαλισμένος ενώ παίρνετε το Viread, **μην οδηγείτε ή κάνετε ποδήλατο** και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές.

Το Viread περιέχει λακτόζη

Ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Viread. Εάν ο γιατρός σας σάς έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Viread περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Viread

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

- **Ενήλικες:** 1 δισκίο την ημέρα με τροφή (για παράδειγμα, με ένα γεύμα ή ένα πρόχειρο γεύμα).
- **Έφηβοι ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών που ζυγίζουν τουλάχιστον 35 kg:** 1 δισκίο την ημέρα με τροφή (για παράδειγμα, με ένα γεύμα ή ένα πρόχειρο γεύμα).

Εάν έχετε ιδιαίτερη δυσκολία στην κατάποση, μπορείτε να θρυμματίσετε το δισκίο με την άκρη ενός κουταλιού. Κατόπιν αναμίξτε τη σκόνη με περίπου 100 ml (μισό ποτήρι) νερού, χυμού πορτοκαλιού ή χυμού σταφυλιού και πιείτε το αμέσως.

- **Πάντοτε να παίρνετε τη δόση που σας συνέστησε ο γιατρός σας.** Έτσι θα εξασφαλίσετε ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και θα μειώσετε την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στην θεραπεία. Μην αλλάζετε τη δοσολογία χωρίς την εντολή του γιατρού σας.
- **Αν είστε ενήλικας και έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας,** ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συστήσει να παίρνετε το Viread λιγότερο συχνά.
- Αν έχετε HBV, ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει έλεγχο για HIV για να διαπιστώσει αν έχετε ταυτόχρονα HBV και HIV.

Ανατρέξτε στα φύλλα οδηγιών χρήσης των άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων για οδηγίες σχετικά με τη λήψη των φαρμάκων αυτών.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Viread από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος περισσότερα δισκία Viread απ' ό,τι πρέπει, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσετε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Συμβουλευτείτε το γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επείγοντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viread

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε δόση Viread. Εάν παραλείψετε μια δόση, υπολογίστε πόση ώρα έχει περάσει από όταν έπρεπε να την είχατε πάρει.

- **Εάν είναι λιγότερο από 12 ώρες** από την ώρα που συνήθως την παίρνετε πάρτε την όσο το δυνατό γρηγορότερα και στη συνέχεια πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση στην κανονική της ώρα.
- **Αν είναι περισσότερο από 12 ώρες** από την ώρα που έπρεπε να την είχατε πάρει, μην πάρετε αυτήν που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Αν κάνετε εμετό μέσα σε μία ώρα από τη λήψη του Viread, πάρτε ένα άλλο δισκίο. Δεν χρειάζεται να πάρετε άλλο δισκίο, αν κάνετε εμετό αφού έχει περάσει μία ώρα από τη λήψη του Viread.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Viread

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Viread χωρίς να σας συμβουλευτεί ο γιατρός σας. Η διακοπή της θεραπείας με το Viread ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας.

Αν έχετε ηπατίτιδα Β ή HIV και ηπατίτιδα Β μαζί (συνυπάρχουσα λοίμωξη), είναι πολύ σημαντικό να μη διακόψετε τη θεραπεία με το Viread χωρίς να ενημερώσετε το γιατρό σας. Υπήρξαν περιπτώσεις κατά τις οποίες οι εξετάσεις αίματος ή η συμπτωματολογία έδειξαν επιδείνωση της ηπατίτιδας σε ασθενείς που διέκοψαν τη λήψη Viread. Ενδέχεται να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται διακοπή της θεραπείας, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει στην επιδείνωση της ηπατίτιδας σε μερικούς από αυτούς τους ασθενείς.

- Ενημερώστε το γιατρό σας πριν διακόψετε το Viread για οποιοδήποτε λόγο, ειδικά αν βιώνετε κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες ή αν έχετε άλλη νόσο.
- Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της θεραπείας, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με την ηπατίτιδα Β.
- Επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε ξανά τα δισκία Viread.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας

- **Η γαλακτική οξέωση** (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα) είναι μια **σπάνια** (μπορεί να επηρεάσει έως 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς) αλλά σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρος ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι πιο κάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σημεία γαλακτικής οξέωσης:
 - βαθεία, ταχεία αναπνοή
 - υπνηλία
 - ναυτία, έμετος και κοιλιακός πόνος

→ Αν νομίζετε ότι πάσχετε από **γαλακτική οξέωση**, ειδοποιήστε αμέσως το γιατρό σας.

Άλλες πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **όχι συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ασθενείς):

- **κοιλιακό άλγος** (πόνος στην κοιλιακή χώρα) λόγω φλεγμονής του παγκρέατος
- βλάβη στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **σπάνιες** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ασθενείς):

- φλεγμονή του νεφρού, **συχνουρία και αίσθημα δίψας**
- **αλλαγές στα ούρα** σας και **πόνος στη μέση** λόγω νεφρικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας
- οστεομαλακία (που συνοδεύεται από **οστικό άλγος** και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), η οποία μπορεί να εμφανιστεί εξαιτίας βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων
- **λιπώδες ήπαρ**

→ Εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε οποιαδήποτε από αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, απευθυνθείτε στο γιατρό σας.

Περισσότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **πολύ συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν τουλάχιστον 10 στους 100 ασθενείς):

- διάρροια, έμετος, ναυτία, ζάλη, εξάνθημα, αίσθημα αδυναμίας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειωμένα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 10 στους 100 ασθενείς):

- πονοκέφαλος, κοιλιακός πόνος, κόπωση, αίσθημα τυμπανισμού, μετεωρισμός, απώλεια οστικής πυκνότητας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- προβλήματα στο ήπαρ

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **όχι συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ασθενείς):

- μυϊκή αποδόμηση, μυαλγία ή μυϊκή αδυναμία

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειώσεις στο κάλιο του αίματος
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα
- προβλήματα στο πάγκρεας

Η μυϊκή αποδόμηση, η οστεομαλακία (που συνοδεύεται από οστικό άλγος και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), η μυαλγία, η μυϊκή αδυναμία και οι μειώσεις στο κάλιο ή στο φώσφορο του αίματος, μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **σπάνιες** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ασθενείς):

- κοιλιακό άλγος (πόνος στην κοιλιακή χώρα) λόγω φλεγμονής του ήπατος
- οίδημα προσώπου, χειλέων, γλώσσας ή λαιμού

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Viread

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Viread

- **Η δραστική ουσία είναι** το tenofovir. Κάθε δισκίο Viread περιέχει 245 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).
- **Τα άλλα συστατικά είναι** μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), άμυλο προζελατινοποιημένο, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μονοϋδρική λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο (E572) που αποτελούν τον πυρήνα του δισκίου και μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη (E464), διοξείδιο του τιτανίου (E171), τριοξική γλυκερόλη (E1518) και indigo carmine aluminium lake

(E132) που αποτελούν την επικάλυψη του δισκίου. Ανατρέξτε στην παράγραφο 2 «Το Viread περιέχει λακτόζη».

Εμφάνιση του Viread και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Viread 245 mg είναι ανοικτού γαλάζιου χρώματος, σχήματος αμυγδάλου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαστάσεων 16,8 mm x 10,3 mm, που φέρουν στη μία τους πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «GILEAD» και «4331» και στην άλλη τους πλευρά την ένδειξη «300». Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Viread 245 mg παρέχονται σε φιάλες των 30 δισκίων. Κάθε φιάλη περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος η οποία πρέπει να διατηρείται μέσα στη φιάλη για να βοηθά στην προστασία των δισκίων σας. Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό φακελλίσκο ή δοχείο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κουτιά που περιέχουν 3 φιάλες με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία η κάθε μία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής:
Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Γερμανία

ή

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
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

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Viread 33 mg/g κόκκοι tenofovir disoproxil

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. (βλ. παράγραφο 4).

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Viread και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Viread
3. Πώς να πάρετε το Viread
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Viread
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Εάν το Viread έχει συνταγογραφηθεί για το παιδί σας, σημειώστε ότι όλες οι πληροφορίες στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης απευθύνονται στο παιδί σας (στην περίπτωση αυτή, διαβάστε «το παιδί σας» αντί για «εσείς»).

1. Τι είναι το Viread και ποια είναι η χρήση του

Το Viread περιέχει τη δραστική ουσία *tenofovir disoproxil*. Αυτή η δραστική ουσία είναι ένα *αντιρετροϊκό* ή αντι-υικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της HIV ή HBV λοίμωξης ή και των δύο. Το tenofovir είναι *νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης*, ευρέως γνωστό ως NRTI και λειτουργεί παρεμβαίνοντας στη φυσιολογική λειτουργία των ενζύμων (στον HIV *ανάστροφη μεταγραφάση*, στην ηπατίτιδα B *DNA πολυμεράση*) τα οποία είναι ουσιώδη για την αναπαραγωγή των ιών. Στο HIV, το Viread πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Οι Viread 33 mg/g κόκκοι είναι αγωγή για την λοίμωξη από τον HIV (Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας). Είναι κατάλληλοι για:

- **ενήλικες**
- **παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών έχουν ήδη λάβει θεραπεία με άλλα φάρμακα για HIV τα οποία δεν είναι πλέον πλήρως αποτελεσματικά λόγω ανάπτυξης αντοχής ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Οι Viread 33 mg/g κόκκοι είναι επίσης αγωγή για τη χρόνια ηπατίτιδα B, μια λοίμωξη από τον HBV (ιός της ηπατίτιδας B). Είναι κατάλληλοι για:

- **ενήλικες**
- **παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών.**

Δεν είναι απαραίτητο να έχετε HIV για να υποβληθείτε σε θεραπεία με το Viread για HBV.

Το φάρμακο αυτό δεν αποτελεί θεραπεία της HIV λοίμωξης. Ενώ λαμβάνετε Viread εξακολουθεί να υπάρχει κίνδυνος να αναπτύξετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη. Μπορεί επίσης να μεταδώσετε HBV σε άλλους, γι' αυτό είναι σημαντικό να λαμβάνετε τις απαραίτητες προφυλάξεις για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Viread

Μην πάρετε το Viread

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο tenofovir, tenofovir disoproxil ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου που αναφέρονται στην παράγραφο 6.

→ Αν αυτό ισχύει για σας, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας και μην πάρετε το Viread.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το Viread δεν μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV σε άλλους μέσω σεξουαλικής επαφής ή μόλυνσης του αίματος. Πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε προφυλάξεις προκειμένου να το αποφύγετε.

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Viread.

- **Αν είχατε στο παρελθόν κάποια νεφρική πάθηση ή αν οι εξετάσεις σας έδειξαν ότι έχετε πρόβλημα με τους νεφρούς σας.** Το Viread δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με υπάρχοντα νεφρικά προβλήματα. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει ενδεχομένως ορισμένες εξετάσεις αίματος για να αξιολογήσει τη λειτουργία των νεφρών σας. Το Viread ενδέχεται να επηρεάσει τους νεφρούς σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να παρακολουθεί πώς λειτουργούν οι νεφροί σας. Αν είστε ενήλικας, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συστήσει να μειώσετε την ημερήσια δόση των κόκκων. Μην μειώσετε τη συνταγογραφημένη δόση, εάν δεν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

Το Viread δεν χορηγείται συνήθως, όταν ήδη παίρνετε άλλα φάρμακα που ενδέχεται να βλάψουν τους νεφρούς σας (βλ. *Άλλα φάρμακα και Viread*). Αν παρ' όλα αυτά η χορήγησή του κριθεί απαραίτητη, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τη νεφρική σας λειτουργία σε εβδομαδιαία βάση.

- **Αν υποφέρετε από οστεοπόρωση,** έχετε ιστορικό καταγμάτων των οστών ή έχετε προβλήματα με τα οστά σας.

Προβλήματα οστών (που εκδηλώνονται ως επίμονος ή επιδεινούμενος πόνος στα οστά και καταλήγουν μερικές φορές σε κατάγματα) μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας της βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε πόνο στα οστά ή κατάγματα.

Το tenofovir disoproxil μπορεί επίσης να προκαλέσει απώλεια οστικής πυκνότητας. Η πιο έντονη απώλεια οστικής πυκνότητας παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες όταν οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης.

Γενικά, υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με τις επιδράσεις του tenofovir disoproxil στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

Ορισμένοι ενήλικες ασθενείς με HIV που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το

γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε τον γιατρό σας.

- **Συζητήστε με το γιατρό σας, αν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας.** Ασθενείς με ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C, οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών επιπλοκών. Αν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή σχετικά με το ποια είναι η καλύτερη θεραπεία για σας. Αν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου ή λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β, ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος για να παρακολουθεί την ηπατική σας λειτουργία.
- **Να προσέχετε τις λοιμώξεις.** Αν πάσχετε από προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και έχετε κάποια λοίμωξη, ενδέχεται να εκδηλώσετε συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής ή επιδείνωση των συμπτωμάτων προϋπάρχουσας λοίμωξης αφότου ξεκινήσετε θεραπεία με Viread. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να υποδηλώνουν ότι το ανοσοποιητικό σας σύστημα έχει ενισχυθεί και καταπολεμά τη λοίμωξη. Είναι πιθανό να εμφανίσετε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης λίγο μετά την έναρξη θεραπείας με Viread. Αν παρατηρήσετε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευθεί για την απαραίτητη αγωγή.
- **Συζητήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αν είστε άνω των 65 ετών.** Το Viread δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Αν είστε άνω των 65 ετών και σας δοθεί συνταγή με Viread, ο γιατρός σας θα πρέπει να σας παρακολουθεί προσεκτικά.

Παιδιά και έφηβοι

Οι Viread 33 mg/g κόκκοι είναι κατάλληλοι μόνο για:

- **παιδιά και εφήβους με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών που έχουν ήδη λάβει θεραπεία** με άλλα φάρμακα για HIV τα οποία δεν είναι πλέον πλήρως αποτελεσματικά λόγω ανάπτυξης αντοχής ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες
- **παιδιά και εφήβους με HBV λοίμωξη ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών**

Οι Viread 33 mg/g κόκκοι **δεν** είναι κατάλληλοι για τις ακόλουθες ομάδες:

- **Δεν προορίζεται για παιδιά με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας κάτω των 2 ετών**
- **Δεν προορίζεται για παιδιά που έχουν προσβληθεί από τον ιό HBV (ιός της ηπατίτιδας Β) ηλικίας κάτω των 2 ετών**

Για τη δοσολογία, βλ. παράγραφο 3, *Πώς να πάρετε το Viread.*

Άλλα φάρμακα και Viread

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

- **Μην σταματήσετε να παίρνετε οποιαδήποτε αντι-HIV φάρμακα** σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας όταν ξεκινήσετε θεραπεία με Viread, εάν έχετε ταυτόχρονα HBV και HIV.

- **Μην πάρετε το Viread αν παίρνετε ήδη άλλα φάρμακα τα οποία περιέχουν tenofovir disoproxil ή tenofovir alafenamide. Μην παίρνετε το Viread μαζί με φάρμακα τα οποία περιέχουν adefovir dipiroxil (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β).**
- **Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας, αν παίρνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να βλάψουν τους νεφρούς σας.**

Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- οι αμινογλυκοσίδες, η πενταμιδίνη ή η βανκομυκίνη (για βακτηριακή λοίμωξη),
 - η αμφοτερικίνη Β (για μυκητιασική λοίμωξη),
 - η φοσκαρνέτη, η γκανσυκλοβίρη ή το cidofovir (για ιογενή λοίμωξη),
 - η ιντερλευκίνη-2 (για τη θεραπεία του καρκίνου),
 - το adefovir dipiroxil (για το HBV),
 - το tacrolimus (για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος),
 - μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, για την ανακούφιση πόνων των οστών ή μυϊκών πόνων).
- **Άλλα φάρμακα που περιέχουν διδανοσίνη (κατά της HIV λοίμωξης):** Η λήψη του Viread μαζί με άλλα αντικά φάρμακα που περιέχουν διδανοσίνη, ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της διδανοσίνης στο αίμα και να μειώσει τους αριθμούς των κυττάρων CD4. Φλεγμονή του παγκρέατος και γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα), που μπορεί ενίοτε να προκαλέσει θάνατο, αναφέρθηκαν σπάνια κατά τη συνδυασμένη λήψη φαρμάκων που περιέχουν tenofovir disoproxil και διδανοσίνη. Ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν θα σας χορηγήσει συνδυασμούς tenofovir και διδανοσίνης.
 - **Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας παίρνει ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ως θεραπεία για την ηπατίτιδα C.**

Το Viread με τροφή και ποτό

Οι Viread κόκκοι πρέπει να αναμιγνύονται με μαλακή τροφή που δεν απαιτεί μάσημα (για παράδειγμα, γιαούρτι, πουρέ μήλου ή παιδική τροφή). Εάν το μίγμα των κόκκων μασηθεί, θα έχει πολύ πικρή γεύση.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

- **Εάν έχετε λάβει το Viread κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας.** Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν NRTIs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον HIV υπερείχε του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Εάν είστε μητέρα με HBV λοίμωξη και το μωρό σας έλαβε θεραπεία για την πρόληψη της μετάδοσης της ηπατίτιδας Β κατά τον τοκετό, μπορείτε να θηλάσετε το νεογνό, αλλά πρέπει πρώτα να απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περισσότερες πληροφορίες.
- Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.
- Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να το **συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Viread μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Αν αισθάνεστε ζαλισμένος ενώ παίρνετε το Viread, **μην οδηγείτε ή κάνετε ποδήλατο** και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές.

Οι Viread κόκκοι περιέχουν μαννιτόλη

Η μαννιτόλη μπορεί να έχει ήπια υπακτική δράση.

3. Πώς να πάρετε το Viread

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

- **Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών και που ζυγίζουν τουλάχιστον 35 kg:** 245 mg, που ισοδυναμεί με 7,5 δοσιμετρικά κοχλιάρια κόκκων, μία φορά την ημέρα.
- **Παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 12 ετών:** Η ημερήσια δόση στα παιδιά εξαρτάται από το βάρος τους. Ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει τη σωστή δόση των κόκκων Viread με βάση το σωματικό βάρος του παιδιού σας.

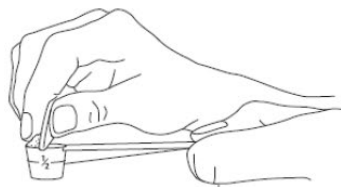
Οι Viread κόκκοι πρέπει να μετριούνται με το παρεχόμενο δοσιμετρικό κοχλιάριο (βλ. Εικόνα Α):

Κάθε κοφτό δοσιμετρικό κοχλιάριο παρέχει 1 g κόκκων που περιέχει 33 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).



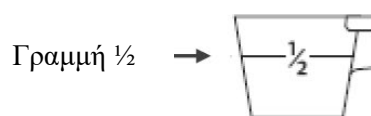
Εικόνα Α

- Γεμίστε το δοσιμετρικό κοχλιάριο μέχρι επάνω.
- Χρησιμοποιήστε την επίπεδη ακμή ενός καθαρού μαχαιριού για να φέρετε τους κόκκους στο ίδιο επίπεδο με το χείλος του δοσιμετρικού κοχλιαρίου (βλ. Εικόνα Β).



Εικόνα Β

- Για 1/2 δοσιμετρικό κοχλιάριο:
 - Γεμίστε το δοσιμετρικό κοχλιάριο μέχρι τη «γραμμή 1/2» στην πλευρά (βλ. Εικόνα Γ).



Εικόνα Γ

- Μετρήστε το σωστό αριθμό από κοφτά δοσιμετρικά κοχλιάρια κόκκων μέσα σε ένα σκεύος.
- Πρέπει να αναμίξετε τους κόκκους με μαλακή τροφή που δεν απαιτεί μάσημα, για παράδειγμα γιαούρτι, πουρέ μήλου ή παιδική τροφή. Απαιτείται μία κουταλιά της σούπας (15 ml) μαλακής τροφής ανά κοφτό δοσιμετρικό κοχλιάριο κόκκων. Μην αναμιγνύετε τους κόκκους με υγρά.
- Πρέπει να πάρετε τους κόκκους που έχουν αναμιχθεί με την τροφή αμέσως.
- Πάρτε όλο το μίγμα που παρασκευάζετε κάθε φορά.
- **Πάντοτε να παίρνετε τη δόση που σας συνέστησε ο γιατρός σας.** Έτσι θα εξασφαλίσετε ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και θα μειώσετε την πιθανότητα ανάπτυξης ανοχής στην θεραπεία. Μην αλλάξετε τη δοσολογία χωρίς την εντολή του γιατρού σας.
- **Αν είστε ενήλικας και έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας,** ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συστήσει να μειώσετε την ημερήσια δόση των κόκκων.
- Αν έχετε HBV, ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει έλεγχο για HIV για να διαπιστώσει αν έχετε ταυτόχρονα HBV και HIV.

Ανατρέξτε στα φύλλα οδηγιών χρήσης των άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων για οδηγίες σχετικά με τη λήψη των φαρμάκων αυτών.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Viread από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος περισσότερο Viread απ' ό,τι πρέπει, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσετε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Συμβουλευτείτε το γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επείγοντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη με τους κόκκους μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viread

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε δόση Viread. Εάν παραλείψετε μια δόση, υπολογίστε πόση ώρα έχει περάσει από όταν έπρεπε να την είχατε πάρει.

- **Εάν είναι λιγότερο από 12 ώρες** από την ώρα που συνήθως την παίρνετε, πάρτε την όσο το δυνατό γρηγορότερα και στη συνέχεια πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση στην κανονική της ώρα.
- **Αν είναι περισσότερο από 12 ώρες** από την ώρα που έπρεπε να την είχατε πάρει, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Αν κάνετε εμετό μέσα σε μία ώρα από τη λήψη του Viread, πάρτε μια άλλη δόση. Δεν χρειάζεται να πάρετε άλλη δόση, αν κάνετε εμετό αφού έχει περάσει μία ώρα από τη λήψη του Viread.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Viread

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Viread χωρίς να σας συμβουλευτεί ο γιατρός σας. Η διακοπή της θεραπείας με το Viread ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας.

Αν έχετε ηπατίτιδα Β ή HIV και ηπατίτιδα Β μαζί (συνυπάρχουσα λοίμωξη), είναι πολύ σημαντικό να μη διακόψετε τη θεραπεία με το Viread χωρίς να ενημερώσετε το γιατρό σας. Υπήρξαν περιπτώσεις κατά τις οποίες οι εξετάσεις αίματος ή η συμπτωματολογία έδειξαν επιδείνωση της ηπατίτιδας σε ασθενείς που διέκοψαν τη λήψη Viread. Ενδέχεται να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται διακοπή της θεραπείας, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει στην επιδείνωση της ηπατίτιδας σε μερικούς από αυτούς τους ασθενείς.

- Ενημερώστε το γιατρό σας πριν διακόψετε το Viread για οποιοδήποτε λόγο, ειδικά αν βιώνετε κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες ή αν έχετε άλλη νόσο.
- Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της θεραπείας, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με την ηπατίτιδα Β.
- Επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε ξανά τους κόκκους Viread.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας

- **Η γαλακτική οξέωση** (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα) είναι μια **σπάνια** (μπορεί να επηρεάσει έως 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς) αλλά σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρος ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι πιο κάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σημεία γαλακτικής οξέωσης:
 - βαθεία, ταχεία αναπνοή
 - υπνηλία
 - ναυτία, έμετος και κοιλιακός πόνος

→ Αν νομίζετε ότι πάσχετε από **γαλακτική οξέωση**, ειδοποιήστε αμέσως το γιατρό σας.

Άλλες πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **όχι συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ασθενείς):

- **κοιλιακό άλγος** (πόνος στην κοιλιακή χώρα) λόγω φλεγμονής του παγκρέατος
- βλάβη στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **σπάνιες** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ασθενείς):

- φλεγμονή του νεφρού, **συχνοουρία και αίσθημα δίψας**
- **αλλαγές στα ούρα** σας και **πόνος στη μέση** λόγω νεφρικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας
- οστεομαλακία (που συνοδεύεται από **οστικό άλγος** και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), η οποία μπορεί να εμφανιστεί εξαιτίας βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων

- **λιπώδες ήπαρ**

→ Εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε οποιαδήποτε από αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, απευθυνθείτε στο γιατρό σας.

Περισσότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **πολύ συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν τουλάχιστον 10 στους 100 ασθενείς):

- διάρροια, έμετος, ναυτία, ζάλη, εξάνθημα, αίσθημα αδυναμίας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειωμένα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 10 στους 100 ασθενείς):

- πονοκέφαλος, κοιλιακός πόνος, κόπωση, αίσθημα τυμπανισμού, μετεωρισμός, απώλεια οστικής πυκνότητας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- προβλήματα στο ήπαρ

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **όχι συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ασθενείς):

- μυϊκή αποδόμηση, μυαλγία ή μυϊκή αδυναμία

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειώσεις στο κάλιο του αίματος
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα
- προβλήματα στο πάγκρεας

Η μυϊκή αποδόμηση, η οστεομαλακία (που συνοδεύεται από οστικό άλγος και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), η μυαλγία, η μυϊκή αδυναμία και οι μειώσεις στο κάλιο ή στο φώσφορο του αίματος, μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **σπάνιες** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ασθενείς):

- κοιλιακό άλγος (πόνος στην κοιλιακή χώρα) λόγω φλεγμονής του ήπατος
- οίδημα προσώπου, χειλέων, γλώσσας ή λαιμού

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Viread

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Viread

- **Η δραστική ουσία είναι** το tenofovir. Ένα γραμμάριο κόκκων Viread περιέχει 33 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate).
- **Τα άλλα συστατικά είναι** αιθυλοκυτταρίνη (E462), υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463), μαννιτόλη (E421) και διοξείδιο του πυριτίου (E551). Ανατρέξτε στην παράγραφο 2 «Οι Viread κόκκοι περιέχουν μαννιτόλη».

Εμφάνιση του Viread και περιεχόμενα της συσκευασίας

Αυτό το φάρμακο αποτελείται από λευκούς επικαλυμμένους κόκκους. Οι κόκκοι παρέχονται σε φιάλη που περιέχει 60 g κόκκων και είναι συσκευασμένοι μαζί με ένα δοσιμετρικό κοχλιάριο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
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

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το tenofovir disoproxil, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Ενόψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τη μείωση της οστικής πυκνότητας από κλινικές δοκιμές, τη βιβλιογραφία, αυθόρμητες αναφορές και ενόψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ tenofovir disoproxil και μείωσης της οστικής πυκνότητας αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η PRAC έκρινε επίσης ότι η τρέχουσα προειδοποίηση/προφύλαξη σχετικά με τις Επιδράσεις στα οστά πρέπει να ενισχυθεί περαιτέρω. Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφωνεί με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το tenofovir disoproxil, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) tenofovir disoproxil παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.